

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

JUNIOR ANDRÉ DA ROSA

TRATAMENTO DE PACIENTES COM HEPATITE VIRAL C CRÔNICA:
A EXPERIÊNCIA DO PÓLO DE APLICAÇÃO E MONITORAMENTO DE
MEDICAMENTOS INJETÁVEIS DO HOSPITAL NEREU RAMOS, DE 2005 A 2008

Florianópolis
2009

JUNIOR ANDRÉ DA ROSA

TRATAMENTO DE PACIENTES COM HEPATITE VIRAL C CRÔNICA:
A EXPERIÊNCIA DO PÓLO DE APLICAÇÃO E MONITORAMENTO DE
MEDICAMENTOS INJETÁVEIS DO HOSPITAL NEREU RAMOS, DE 2005 A 2008

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Farmácia, na área de concentração em Fármaco-Medicamentos.

Orientador: Professora Doutora Marení Rocha Farias

Florianópolis
2009

Catálogo na fonte pela Biblioteca Universitária da
Universidade Federal de Santa Catarina

R788 Rosa, Junior André da

Tratamento de pacientes com hepatite VIRAL C crônica [dissertação] :
a experiência do pólo de aplicação e monitoramento de medicamentos
injetáveis do Hospital Nereu Ramos, de 2005 a 2008 / Junior
André da Rosa ; orientadora, Marení da Rocha Farias. - Florianópolis,
SC, 2009.

136 f.: il., grafs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina,
Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Farmácia.

Inclui bibliografia

1. Hospital Nereu Ramos (Florianópolis, SC). 2. Farmácia.
3. Hepatite C - Florianópolis (SC). 4. Medicamentos - Utilização.
5. Hepatite por vírus - Florianópolis, SC. I. Farias, Marení
Rocha. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa
de Pós-Graduação em Farmácia. III. Título.

CDU 615.12


“Tratamento de pacientes com hepatite crônica pelo vírus C: A experiência do Polo de Aplicação e Monitoramento de Medicamentos Injetáveis do Hospital Nereu Ramos de 2005 a 2008”

POR

Junior André da Rosa

**Dissertação julgada e aprovada em
sua forma final pela Orientadora e
membros da Banca Examinadora,
composta pelos Professores Doutores:**

Banca Examinadora:



Profa. Dra. Esther Buzaglo Dantas Correa (UFSC – Membro Titular)



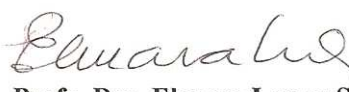
Profa. Dra. Cláudia Maria Oliveira Simões (UFSC - Membro Titular)



Prof. Dr. Celso Spada (UFSC - Membro Titular)



Profa. Dra. Mareni Rocha Farias (UFSC – Orientadora)


Profa. Dra. Elenara Lemos Senna
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Farmácia da UFSC

Florianópolis, 04 de maio de 2009.

A meus pais, Paulo e Maria, por terem dado a oportunidade de estar aqui, vencendo mais uma etapa da vida.

Obrigado pelo amor e pelos valores que aprendi com vocês.

*“Vale mais saber e fazer bem uma coisa
do que fazer uma centena de coisas mais ou menos”.*

Johann Wolfgang Von Goethe (1749-1832)

AGRADECIMENTOS

A minha orientadora, Profa. Dra. Mareni Rocha Farias, pela oportunidade concedida, pela disponibilidade em discutir a Assistência Farmacêutica e pela paciência e incentivo.

A minha família, Mãe, Pai, Andréa, Cide e Paulo Ricardo pelo amor e pelo incentivo. Corações grandiosos que entenderam a ausência durante esse tempo.

À Kaite Cristiane Peres, bolsista, pela importante contribuição na coleta e digitação dos dados, além de interesse, dedicação e envolvimento no trabalho.

Ao Dr. Heitor Alberto Jannke, ex- Diretor Geral do Hospital Escola da UFPEL, por acreditar na minha capacidade e proporcionar essa oportunidade.

À colega Carine Blatt, pela oportunidade de participar do projeto da Hepatite e ao Bernd Storb, pela incansável e sempre oportuna ajuda no banco de dados.

Aos colegas do Serviço de Farmácia Hospitalar e da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital Escola da UFPEL, pela disponibilidade na realização minhas atividades durante este período.

Aos colegas, e agora amigos, do Pólo de Aplicação de Medicamentos Injetáveis do Hospital Nereu Ramos: Enfermeira Rochele, Dra Magali, Dr. Adriano e os técnicos em Enfermagem, Francisco, Eloíse e Cinara, pela experiência de convívio que já deixa saudade.

Aos pacientes do PAMMI/HNR e seus cuidadores, que no anonimato foram os protagonistas e a motivação permanente deste estudo.

Aos colegas de PGFAR/UFSC, “tiguerada”, Pâmela Soares, Fernando Sagebin, Patrícia Pozzatti e Silvia Borgmann, pela amizade, convívio e momentos de entretenimento.

Aos amigos que fazem parte da minha vida, de perto ou de longe, e que torcem por mim. Em especial Fernando Moura, Cristiane Kremer, Fagner Sanches, Deise Oliveira (*in memorian*), Raphaela Negro, Silvia Minasi e Ângela Kirchner.

RESUMO

O aumento significativo no número de portadores de hepatite viral C crônica é preocupante. A infecção interfere diretamente na vida dos pacientes, dos familiares, nos sistemas de saúde, na sociedade em geral e na economia. No Brasil, os medicamentos são fornecidos pelo SUS, por meio do componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional da Assistência Farmacêutica. O tratamento baseia-se no uso do interferon alfa 2a ou 2b, nas formas convencional ou peguilado, associado a ribavirina. O objetivo principal deste tratamento é a erradicação do vírus, porém estudos comprovaram que a eficácia do tratamento é em torno de 50%. O tratamento tem um custo elevado aos sistemas de saúde, além de produzir uma série de efeitos colaterais que prejudicam a qualidade de vida dos pacientes em tratamento. Taxas significativas de pacientes abandonam ou tem seu tratamento suspenso pela intensidade dos efeitos colaterais. O presente trabalho faz uma análise do resultado do tratamento dos pacientes que receberam medicamentos pelo Componente de Dispensação Excepcional e/ou por ação judicial e que foram atendidos no Pólo de Aplicação e Monitoramento de Medicamentos Injetáveis do Hospital Nereu Ramos (PAMMI/HNR) em Florianópolis de 2005 a 2008. Foram revisados 188 prontuários de pacientes com diagnóstico de hepatite viral C crônica e que concluíram seus tratamentos com interferon peguilado alfa (2a ou 2b) e ribavirina entre os meses de maio de 2005 até março de 2008. Para realizar este estudo de caráter retrospectivo e exploratório, foi criado um instrumento de coleta dos dados dos prontuários dos pacientes. Os dados foram digitados duplamente no EPI-DATA e analisados no EPI-INFO. Para o cálculo da resposta viral sustentada (RVS) considerando as perdas de seguimento após a conclusão dos tratamentos, utilizou-se uma estimativa de probabilidades condicionais, e obtivemos uma taxa de 26%. Durante a análise exploratória dos dados, concluiu-se que o Estado não controla resultados dos tratamentos e que o serviço enfrenta dificuldades no acompanhamento, na documentação e, principalmente, no seguimento pós-tratamento. Julgamos necessário aumentar a taxa de RVS e proporcionar um tratamento seguro aos pacientes, sugerindo a implementação do acompanhamento farmacoterapêutico baseado no modelo americano *Pharmacist's Work-up of drug Therapy* (PWDT) no PAMMI/HNR. Dados prospectivos e preliminares desta implementação apontaram que aproximadamente dois terços dos pacientes que iniciaram seus tratamentos em março de 2008 e estão acompanhados até dezembro de 2008 obtiveram 75% de resposta viral precoce (RVP) e os problemas relacionados aos medicamentos foram resolvidos de forma mais ágil e efetiva através da equipe multidisciplinar ou de encaminhamentos aos serviços especializados.

PALAVRAS-CHAVE: Hepatite C, interferon peguilado alfa 2a ou 2b, ribavirina, resposta viral sustentada e tratamento acompanhado.

ABSTRACT

The significant increase in the number of patients with chronic viral hepatitis C is worrying. The infection interferes directly in the lives of patients, family members, health systems, society and economy. In Brazil, the medicines are supplied by SUS and the treatment is based on the use of interferon alfa 2a or 2b, available in the conventional and pegylated forms associated with ribavirin. The main goal of treatment of chronic hepatitis C is to eliminate detectable viral RNA from the blood. Clinical trials have shown that the sustained response rate is around 50% of patients given this combination for 24 to 48 weeks. This has a high cost to health systems, and produce a variety of side effects affecting the quality of life of patients in treatment. Significant rates of patients leave or have their treatment interrupted by the intensity of side effects. This work is an analysis of the outcome of treatment of patients who received the drug by the Componente de Dispensação Excepcional and / or lawsuits and who were seen at Polo de Aplicação e Monitoramento de Medicamentos Injetáveis do Hospital Nereu Ramos (PAMMI / HNR) in Florianópolis between 2005 to 2008. We reviewed 188 charts of patients with chronic viral hepatitis C and who have completed their treatment with pegylated interferon (2a or 2b) and ribavirin during the months from May 2005 until March 2008 in PAMMI / HNR. To conduct this study of retrospective and exploratory nature, a formulary for collecting data from medical records of patients Data were double entered in EPI-DATA and analyzed in EPI-INFO. For the calculation the sustained viral response (SVR) considering the loss of follow-up after completion of treatment, were used an estimate of conditional probabilities, and got a rate of 26%. During exploratory data analysis, it appears that the state does not control outcomes of treatments and there was some difficulties to monitoring, documentation, and especially in follow-up after treatment. To increase the rate of SVR and provide a safe treatment for patients we suggest a pharmacotherapeutic monitoring model based on the Pharmacotherapeutic American Pharmacist's Work-up of drug therapy (PWDT) in PAMMI / HNR. Prospective data and preliminary implementation reported that approximately two thirds of patients who started their treatment in March 2008 and are obtained with 75% of early viral response and drug-related problems are solved in a more agile and effective by the multidisciplinary team or referrals specialized services.

KEYWORDS: Hepatitis C, peginterferon 2a ou 2b, ribavirin, sustained viral response and pharmaceutical care.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Representação esquemática do vírus da hepatite C.....	23
FIGURA 2 - Representação esquemática do genoma do VHC e sua estrutura protéica.....	24
FIGURA 3 - Fluxograma de investigação diagnóstica de HCV pelo LACEN-SC.....	26
FIGURA 4 - Formulário de coleta de dados. Bloco 1 de informações – caracterização dos pacientes.....	52
FIGURA 5 - Formulário de coleta de dados. Bloco 2 de informações exames de biologia molecular e biópsia.....	53
FIGURA 6 - Formulário de coleta de dados. Bloco 3 de informações – exames laboratoriais.....	51
FIGURA 7 - Formulário de coleta de dados. Bloco 4 de informações – medicamentos prescritos.....	55
FIGURA 8 - Formulário de coleta de dados. Bloco 5 de informações – Retirada dos medicamentos.....	54
FIGURA 9 - Formulário de coleta de dados. Bloco 6 de informações - Outras doenças relatadas na primeira consulta.....	55
FIGURA 10 - Formulário de coleta de dados. Bloco 7 de informações - Medicamentos em uso no início do tratamento.....	55
FIGURA 11 - Formulário de coleta de dados. Bloco 8 de informações - Internações hospitalares durante o tratamento.....	55
FIGURA 12 - Formulário de coleta de dados. Bloco 9 de informações - Dados profissionais.....	56
FIGURA 13 - Formulário de coleta de dados. Bloco 10 de informações - Via de exposição.....	56
FIGURA 14 - Formulário de coleta de dados. Bloco 11 de informações - Retratamento.....	56
FIGURA 15 - Formulário de coleta de dados. Bloco 12 de informações - Efeitos colaterais hematológicos e tratamento medicamentoso.....	57
FIGURA 16 - Formulário de coleta de dados. Bloco 13 de informações - Efeitos colaterais hematológicos e transfusão sanguínea.....	57
FIGURA 17 - Formulário de coleta de dados. Bloco 14 de informações - Outros efeitos colaterais.....	57
FIGURA 18 - Acompanhamento dos resultados tratamentos realizados no PAMMI/HNR.....	65
FIGURA 19 - Sala de Orientação Multidisciplinar.....	100
FIGURA 20 - Sala de preparo e de administração.....	101
FIGURA 21 - Sala de preparo e de administração.....	101
FIGURA 22 - Sala de espera.....	102
FIGURA 23 - Avaliação e seguimento do tratamento dos pacientes acompanhados no PAMMI/HNR.....	110

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - Casos confirmados de Hepatite C, Santa Catarina 1996-2006	29
--	----

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - Classificação histológica das biópsias hepáticas, segundo o sistema Metavir para hepatite crônica.....	27
QUADRO 2 - Classificação histológica das biópsias hepáticas segundo a Sociedade Brasileira de Hepatologia para Hepatite Crônica.....	28
QUADRO 3 - Propriedades farmacocinéticas das duas formas de interferon peguilado alfa disponíveis no mercado.....	33
QUADRO 4 - Biópsias apresentadas pelos pacientes portadores de hepatite viral C crônica atendidos no PAMMI/HNR segundo classificação de Metavir.....	61
QUADRO 5 - Biópsias apresentadas pelos pacientes portadores de hepatite viral C crônica atendidos no PAMMI/HNR segundo classificação da Sociedade Brasileira de Hepatologia.....	61
QUADRO 6 - Efeitos colaterais mais frequentes no tratamento. Informação recuperada em 79 prontuários dos pacientes portadores de hepatite viral C crônica atendidos no PAMMI/HNR.....	64
QUADRO 7 - Principais ensaios clínicos para avaliação de efetividade do tratamento com interferon peguilado alfa e ribavirina.....	73
QUADRO 8 - Classificação e tipos de PRM, segundo o método de acompanhamento farmacoterapêutico PWDT.....	94
QUADRO 9 - Atividades desenvolvidas pelos diferentes profissionais que compõem a equipe multidisciplinar do PAMMI/HNR.....	103
QUADRO 10 - Indicadores de atendimento no PAMMI desde sua fundação em maio de 2005 até março de 2009	103

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Prevalência da infecção pelo VHC, em diferentes regiões do mundo.....	28
TABELA 2 - Dados preliminares de prevalência das hepatites virais nas regiões nordeste, centro-oeste e Distrito Federal do Inquérito Nacional das Hepatites Virais no Brasil.....	29
TABELA 3 - Dados parciais de prevalência do VHC nas capitais das regiões sul e sudeste do Inquérito Nacional das Hepatites Virais no Brasil.....	29
TABELA 4 – Número de casos notificados de infecção pelo VHC em Santa Catarina e Florianópolis, no período de 2006 a 2008.....	30
TABELA 5 - Via de exposição atribuída pelos pacientes portadores de hepatite viral C crônica atendidos no PAMMI/HNR.....	57
TABELA 6 – Profissões dos pacientes portadores de hepatite viral C crônica, atendidos no PAMMI/HNR.....	58
TABELA 7 - Fonte de custeio dos exames iniciais dos pacientes portadores de hepatite viral C crônica atendidos no PAMMI/HNR (biologia molecular e biópsias hepáticas).....	58
TABELA 8 – Grau de fibrose das biópsias encontradas nos prontuários dos pacientes portadores de hepatite viral C crônica atendidos no PAMMI/HNR, segundo as classificações de Metavir e da Sociedade Brasileira de Hepatologia.....	59
TABELA 9 – Co-morbidades relatadas no início do tratamento pelos pacientes portadores de hepatite viral C crônica atendidos no PAMMI/HNR.....	60
TABELA 10 – Frequência dos diferentes genótipos dos pacientes portadores de hepatite viral C crônica atendidos no PAMMI/HNR.....	60
TABELA 11 – Evolução do peso dos pacientes portadores de hepatite viral C crônica atendidos no PAMMI/HNR durante o tratamento.....	60
TABELA 12 – Frequência das diferentes apresentações de interferon peguilado alfa prescritas aos pacientes portadores de hepatite viral C crônica atendidos no PAMMI/HNR	61
TABELA 13 - Tipo e frequência de medicamentos utilizados pelos pacientes atendidos no PAMMI/HNR no início do tratamento (N=121).....	62
TABELA 14 – Frequência de uso de eritropoetina e filgrastima pelos pacientes portadores de hepatite viral C crônica atendidos no PAMMI/HNR.....	63
TABELA 15 – Fatores preditores de tratamento associados à resposta viral sustentada nos pacientes portadores de hepatite viral C crônica atendidos no PAMMI/HNR.....	64
TABELA 16 - Características demográficas, laboratoriais e histológicas dos pacientes acompanhados no PAMMI/HNR no período de março a setembro 2008 (N=44).....	105
TABELA 17 - Compartilhamento de ampolas e economia gerada (2º semestre/2008).....	106
TABELA 18 – Frequência e tipos de PRM identificados durante o acompanhamento.....	106
TABELA 19 - Número de pacientes que necessitaram atendimento especializado, durante o tratamento da hepatite C crônica.....	107
TABELA 20 - Intervenções ocorridas durante o acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes portadores de hepatite viral C com alfa-interferon-peguilado no período de março a dezembro de 2008 no PAMMI / HNR (n=44).....	108

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

3 MU – Três milhões de unidades
ALT – Alanina aminotransferase
DIAF – Diretoria de Assistência Farmacêutica
HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana
HNR – Hospital Nereu Ramos
INCA – Instituto Nacional do Câncer
INF – Interferon
INF- PEG – interferon peguilado
IRF – Fator regulador de interferon
LACEN - Laboratório Central de Saúde Pública
MS - Ministério da Saúde
OMS – Organização Mundial da Saúde
OPAS – Organização Panamericana da Saúde
PAMMI – Pólo de Aplicação e Monitoramento de Medicamentos Injetáveis
PRM - Problema relacionado ao medicamento
PWDT – *Pharmacist's Workup of Drug Therapy*
PCR – Reação da Polimerase em Cadeia
RBV – Ribavirina
RFT – Resposta Final ao Tratamento
RNA – Ácido Ribonucléico
RVP – Resposta Viral Precoce
RVR – Resposta Viral Rápida
RVS – Resposta Viral Sustentada
SC – Santa Catarina
SCTIE – Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
SES – Secretaria de Estado da Saúde
SF-36® Health Survey Update – Instrumento para avaliação do perfil de qualidade de vida
SINAM – Sistema de Informação de Agravos de Notificação
STAT – *Signal Transducers and Activators of Transcription protein*
SUS – Sistema Único de Saúde
SVS – Secretaria de Vigilância em Saúde
VHC – Vírus da hepatite C

SUMÁRIO

CAPÍTULO I - TRATAMENTO DE HEPATITE VIRAL C CRÔNICA.....	18
1. INTRODUÇÃO.....	19
2. OBJETIVO DA DISSERTAÇÃO.....	22
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	23
3.1 HEPATITE VIRAL C CRÔNICA: FISIOPATOLOGIA E CLÍNICA.....	23
3.2 EPIDEMIOLOGIA DA HEPATITE C.....	30
3.3 TRATAMENTO.....	32
3.3.1 Mecanismo de ação de interferon alfa.....	34
3.3.2 Mecanismo de ação da Ribavirina.....	34
3.3.3 Duração do tratamento.....	35
3.3.4 Objetivos do tratamento.....	35
3.3.5 Fatores que influenciam o tratamento.....	37
3.3.6 Efeitos colaterais da terapia com interferon alfa + ribavirina.....	37
3.3.7 Retratamento.....	38
3.3.8 Acesso ao tratamento da hepatite viral C em Santa Catarina.....	38
3.3.9 Novos fármacos: futuro do tratamento.....	40
REFERÊNCIAS.....	42
CAPÍTULO II - ANÁLISE DOS TRATAMENTOS DA HEPATITE VIRAL C CRÔNICA COM INTERFERON PEGUILADO ALFA (2a ou 2b) E RIBAVIRINA NO PÓLO DE APLICAÇÃO E MONITORAMENTO DE MEDICAMENTOS INJETÁVEIS DO HOSPITAL NEREU RAMOS (2005-2008).....	48
1. INTRODUÇÃO.....	49
2. OBJETIVOS.....	50
2.1 OBJETIVO GERAL.....	50
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	50
3. PACIENTES E MÉTODO.....	51
4. RESULTADOS.....	59
4.1 PERFIL DOS PACIENTES.....	59
4.2 DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DOS PACIENTES.....	60
4.3 DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DOS PACIENTES.....	63
4.3.1 Tipos de tratamentos farmacológicos.....	63
4.3.2 Efeitos colaterais durante o tratamento.....	64
4.3.3 Resposta viral ao tratamento.....	65

5. DISCUSSÃO.....	67
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	75
REFERÊNCIAS.....	77
APÊNDICES E ANEXOS.....	82
APÊNDICE 1 - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS DOS PRONTUÁRIOS...	82
ANEXO 1 - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DA UFSC.....	84
ANEXO 2 - TERMO DE RESPONSABILIDADE CONSTANTE DA PORTARIA SVS/MS Nº 34 DE 27 DE SETEMBRO DE 2007.....	87
ANEXO 3 - FORMULÁRIO DE SOLICITAÇÃO DE PRONTUÁRIOS DO SERVIÇO DE ARQUIVO MÉDICO DO HOSPITAL NEREU RAMOS.....	89

CAPÍTULO III - ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO: COMO UMA FERRAMENTA QUE PODE CONTRIBUIR PARA O AUMENTO DAS TAXAS DE RESPOSTA VIRAL SUSTENTADA.....90

1. INTRODUÇÃO.....	91
1.1 ATENÇÃO FARMACÊUTICA.....	92
1.2 ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO.....	93
2. OBJETIVOS.....	96
2.1 OBJETIVO GERAL.....	96
3. PACIENTES E MÉTODO.....	97
3.1 DESCRIÇÃO DA INFRAESTRUTURA DO SERVIÇO.....	97
3.2 DESCRIÇÃO DO PROCESSO DE ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO.....	97
3.3 ANÁLISE PRELIMINAR DOS DADOS DO PROCESSO DE ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO.....	98
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	99
4.1 DESCRIÇÃO DA INFRAESTRUTURA DO SERVIÇO PRESTADO NO PÓLO DE APLICAÇÃO E MONITORAMENTO DE MEDICAMENTOS INJETÁVEIS DO HOSPITAL NEREU RAMOS.....	99
4.2 ESTRUTURA FÍSICA DO PAMMI.....	100
4.3 RECURSOS HUMANOS DO PAMMI.....	102
4.4 INDICADORES DE SERVIÇO DO PAMMI.....	103
4.5 DESCRIÇÃO DO PROCESSO DE ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO.....	104
4.6 RESULTADOS PRELIMINARES DO ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO.....	106

5. DISCUSSÃO.....	111
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	114
REFERÊNCIAS.....	116
ANEXOS E APÊNDICES.....	119
APÊNDICE 1 - FICHA DE ACOMPANHAMENTO TERAPÊUTICO DE HEPATITE VIRAL, UTILIZADA NO PAMMI/HNR.....	119
ANEXO 1 - TERMO DE RESPONSABILIDADE CONSTANTE DA PORTARIA SVS/MS Nº 34 DE 27 DE SETEMBRO DE 2009.....	124
ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO DE ACOMPANHAMENTO PROSPECTIVO DURANTE O TRATAMENTO DE HEPATITE VIRAL C CRÔNICA.....	126
ANEXO 3 - FICHA DE ACOMPANHAMENTO SEMANAL DE EFEITOS COLATERAIS.....	127
ANEXO 4 - PROTOCOLO DE CONTATO TELEFÔNICO PARA AGENDAMENTO DE TRATAMENTO NO PAMMI/HNR.....	128
ANEXO 5 - GUIA DE ORIENTAÇÃO AO PACIENTE QUE INICIA TRATAMENTO NO PAMMI/HNR.....	129
ANEXO 6 - FORMULÁRIO DE REGISTRO SEMANAL DE MEDICAMENTOS.....	132
 CAPÍTULO IV – CONCLUSÕES.....	 133

CAPÍTULO I

TRATAMENTO DE HEPATITE VIRAL C CRÔNICA

1. INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde estima que desde a identificação do vírus da hepatite C (VHC), em 1989 por Choo e colaboradores, 170 milhões de indivíduos no mundo tenham sido infectados por ele. Por isto, a hepatite C vem sendo considerado um dos maiores problemas de saúde pública enfrentados mundialmente. A infecção interfere diretamente na vida dos pacientes, dos familiares, dos sistemas de saúde, da sociedade em geral e da economia (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1999).

A hepatite crônica pelo VHC é, na maioria dos casos, assintomática ou oligossintomática. As manifestações clínicas começam a aparecer em fases adiantadas da doença, por esse motivo, muitas vezes o diagnóstico é feito ao acaso. A transmissão ocorre “silenciosamente”, principalmente por via parenteral. São considerados grupos de risco aumentado para a infecção pelo VHC indivíduos que receberam transfusão de sangue ou hemoderivados antes de 1992, usuários de drogas injetáveis, hemofílicos, indivíduos com *pierçings* ou tatuagens e indivíduos que apresentam outras formas de exposição percutânea. A transmissão sexual é menos freqüente e ocorre em indivíduos com múltiplos parceiros. A transmissão vertical é rara (FERRAZ et al., 2007).

O diagnóstico laboratorial da hepatite C é feito em etapas. A investigação é iniciada por meio da sorologia para o VHC. Pacientes antiVHC positivos são submetidos ao exame de PCR (*polymerase chain reaction*) qualitativo. Os pacientes com PCR positivo são submetidos à investigação de doença hepática com dosagem das transaminases. Se essas estiverem elevadas é indicada a biópsia hepática. Os casos com hepatopatia moderada e grave devem ser testados quanto à genotipagem do vírus C, que é fundamental para definir a orientação terapêutica. A carga viral ou PCR quantitativo em pacientes portadores de vírus de genótipo 1 deve ser realizada antes do início do tratamento e 12 semanas após (GUERREIRO; MACHADO; FREITAS, 2005).

Os fármacos utilizados atualmente para o tratamento da hepatite C são interferon alfa recombinante (IFN) 2a ou 2b ou interferon peguilado alfa 2a ou 2b associado à

ribavirina. O tratamento é difícil em função dos efeitos adversos e oneroso pelo custo dos medicamentos. O objetivo do tratamento é a obtenção da resposta viral sustentada, caracterizada como a manutenção da negatificação do RNA do VHC seis meses após o término do tratamento (STRAUSS, 2001).

Ainda são poucos os ensaios clínicos randomizados conduzidos para avaliar a eficácia deste tratamento. Além disso, os estudos demonstraram baixa eficácia terapêutica e muitos eventos adversos (FRIED et al., 2002; MANNS et al., 2001; HADZIYANNIS et al., 2004). Os eventos adversos mais comuns descritos para interferon alfa são dores musculares e fadiga, enquanto a ribavirina produz hemólise e anemia, principal causa da redução de doses (HOOFNAGLE, 2002). Uma revisão sistemática publicada por Neves, Dickens e Xavier (2006) relatou a incidência de 5,7 a 45% de depressão entre os pacientes, além de significância estatística entre depressão e incapacidade funcional e qualidade de vida.

A redução de doses dos medicamentos está associada com a redução das taxas de resposta viral sustentada (CONJEEVARAM, et al., 2006). As baixas taxas de resposta viral sustentada obtidas com o tratamento preconizado para hepatite C sugerem a necessidade de mecanismos para melhorar a adesão à terapia, tais como manejo dos efeitos colaterais, monitoramento e educação dos pacientes (SMITH, 2008).

No Brasil, os medicamentos são fornecidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS), por meio do Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional da Assistência Farmacêutica. A solicitação é individual, de acordo com protocolo clínico. A Portaria SVS/MS nº 34 de 28 de setembro de 2007, recomenda a criação de centros de referência, que avaliem e acompanhem o tratamento dos usuários. Os Centros de Referência têm como objetivo a prestação de um atendimento especializado, que contribua para o aumento da efetividade do tratamento. Além de realizar a avaliação clínica e o acompanhamento dos usuários por médicos especialistas, nestes locais pode também ocorrer a administração do medicamento de forma compartilhada, quando for o caso, otimizando sua utilização (BRASIL, 2007).

Apesar da disponibilização do tratamento, no Brasil não existem dados sobre a efetividade dos mesmos. Assim, o presente estudo investiga dados retrospectivos da

análise de 188 prontuários dos pacientes, que realizaram seus tratamentos no Pólo de Aplicação e Monitoramento de Medicamentos Injetáveis do Hospital Nereu Ramos – PAMMI, em Florianópolis, SC, no período de 2005 a 2008. Os dados obtidos e a observação do serviço serviram como ponto de partida para propor um modelo de seguimento farmacoterapêutico para pacientes em tratamento da hepatite crônica causada pelo VHC, com o propósito de aumentar a resolutividade do tratamento, melhorar a qualidade de vida destes indivíduos e, por consequência, otimizar os gastos com medicamentos no SUS.

Assim, o objetivo maior desta dissertação foi avaliar os esquemas de tratamento da hepatite crônica pelo VHC com interferon peguilado alfa 2 a ou 2 b associado à ribavirina no período de 2005 a 2008 nos pacientes tratados no PAMMI/HNR e propor um modelo de acompanhamento farmacoterapêutico.

2. OBJETIVO DA DISSERTAÇÃO

Avaliar os esquemas de tratamento da hepatite crônica causada pelo VHC com interferon peguilado alfa 2a ou 2b associado à ribavirina, no período de 2005 a 2008, em pacientes tratados no Pólo de Aplicação e Monitoramento de Medicamentos Injetáveis do Hospital Nereu Ramos e propor um modelo de monitoramento farmacoterapêutico.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 HEPATITE VIRAL C CRÔNICA: FISIOPATOLOGIA E CLÍNICA

A hepatite viral C é causada por um vírus envelopado, pertencente à família *Flaviviridae*, do gênero *Hepacivírus*, codificado como VHC – Vírus da Hepatite C (ou do inglês HCV). O envelope do VHC é derivado da membrana do hospedeiro, na qual as glicoproteínas virais E1 e E2 estão inseridas, circundando o nucleocapsídeo que contém o genoma RNA (Figura 1). Este pequeno genoma de aproximadamente 9.600 nucleotídeos possui uma única unidade aberta de leitura, a qual codifica para uma poliproteína de 3.000 aminoácidos flanqueados em ambas as extremidades (YOSHIDA et al., 2005).

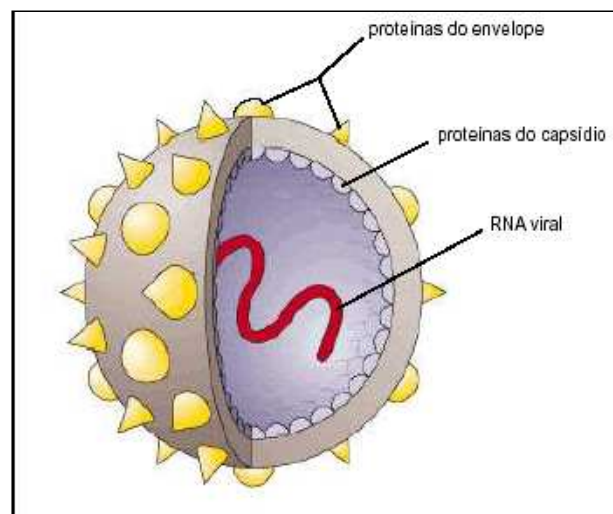


FIGURA 1 - Representação esquemática do vírus da hepatite C, Fonte: STRAUSS (2001)

A poliproteína é clivada em proteínas por um sinal da peptidase do hospedeiro na região estrutural e de sinais de proteases do VHC-codificado na região não-estrutural-NS (Figura 2). Essa região contém as proteínas do núcleo e duas proteínas de envelope (E1 e E2). Duas regiões em E2 (HVR1 e HVR2), chamadas hipervariáveis, mostram grande variabilidade nas suas seqüências, o que parece ser o resultado da pressão seletiva por vírus-anticorpos específicos. A proteína E2 contém, também, o sítio de ligação do CD81, o receptor putativo do VHC ou co-

receptor. Às proteínas não estruturais foram atribuídas funções de proteases (no caso de NS2 e NS4B), helicase (no caso de NS3), e de RNA polimerase (no caso da NS5B) que apresenta resíduos de aminoácidos conservados em várias outras polimerases. Embora as estruturas cristalinas da NS3 e NS5 sejam conhecidas, suas funções e propriedades, assim como de outras proteínas (como p7) estão menos elucidadas. Uma região em NS5A tem sido relacionada com a resposta terapêutica ao interferon alfa e, portanto, é chamada região determinante de sensibilidade a alfa-interferon (ISDR). No entanto, a pertinência e a importância desta região são ainda pouco esclarecidas (LAUER; WALKER, 2001).

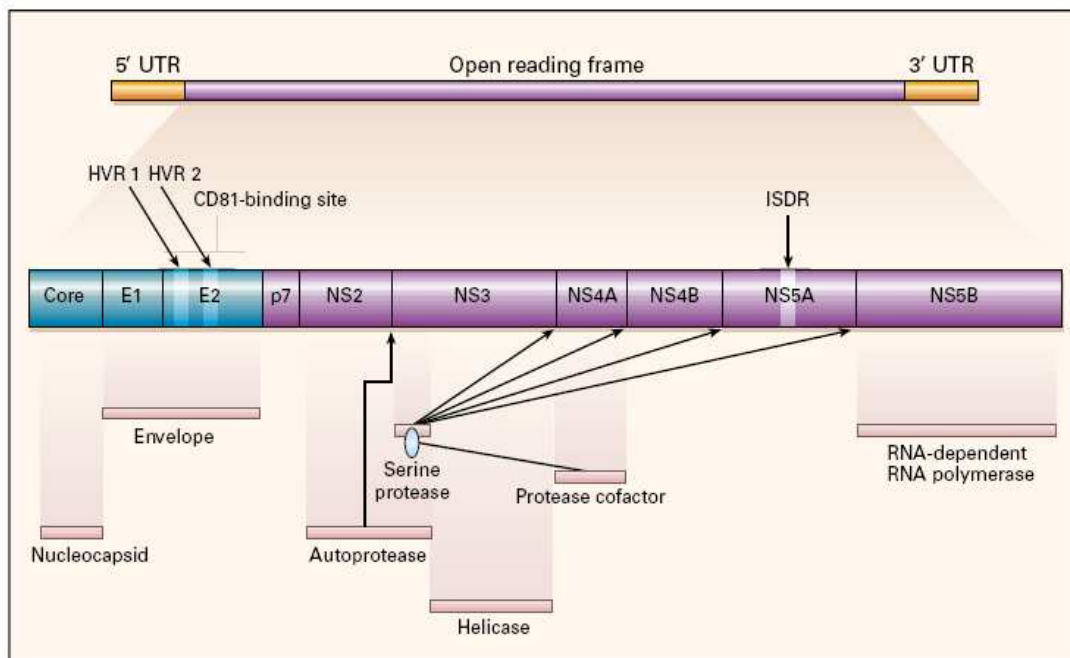


FIGURA 2 - Representação esquemática do genoma do VHC e sua estrutura protéica.
Fonte: LAUER (2001)

Este vírus é classificado em seis diferentes genótipos, designados por números, e mais de 50 subtipos, designados por letras minúsculas. Essa classificação é baseada nas diferenças genômicas decorrentes de mutações. A frequência relativa dos genótipos varia significativamente entre diferentes regiões geográficas (HOOFNAGLE, 2002).

A genotipagem tem importância no manejo clínico dos pacientes infectados pelo VHC. A distinção das variantes genômicas do vírus fornece informações sobre o desenvolvimento da doença e são preditoras da resposta ao tratamento. Estudos relataram que indivíduos infectados com os genótipos 1a e 1b do VHC apresentam

menores taxas de resposta viral ao tratamento com interferon alfa ou, quando combinado com a ribavirina, enquanto que infecções com os genótipos 2a, 2b, 3a e 3b estão, geralmente, associadas com taxas mais favoráveis de resposta viral sustentada (SILVA; ROSSETI, 2001).

O vírus da hepatite C é um agente hepatotrópico, capaz de infectar os hepatócitos que são o local principal da replicação viral. O VHC replica-se também em células mononucleares de sangue periférico e pode se replicar *in vitro* em linhagens celulares estabelecidas de linfócitos B e T, sugerindo assim um linfotropismo e, também, a existência de fontes extra-hepáticas do vírus, durante a infecção persistente. A taxa de produção de partículas virais nos hepatócitos é estimada em 50 partículas por célula por dia (DIAGO; PLANAS, 2001).

O principal mecanismo de lesão dos hepatócitos parece estar relacionado à imunidade celular, incluindo a ativação de células T-*helper*, seguida pela ativação de células T-citotóxicas, levando à eliminação celular via apoptose das células-alvo infectadas pelo VHC. Considera-se que o evento inicial da resposta imune ao VHC seja o reconhecimento do vírus pelas células apresentadoras de antígenos, tais como as células dendríticas, macrófagos e células B (FUKUDA; NAKANO, 2005).

O teste de detecção do VHC deve ser feito em indivíduos com fator de risco identificado na história clínica: que sofreram transfusão de sangue ou transplante de órgãos antes de 1992, que usam de medicamentos injetáveis como gluconergan e dolantina, ou drogas ilícitas (cocaína e heroína); com parceiros sexuais infectados com VHC, que foram expostos a sangue contaminado - profissionais da saúde; em casos de exposição perinatal; pacientes hemofílicos com múltiplas transfusões; pacientes que fizeram hemodiálise prévia; portadores do vírus HIV; e com transaminases elevadas, sem causa identificada (FERRAZ et al., 2007).

As hepatites virais são doenças de notificação compulsória. No caso da hepatite viral C, os exames a serem realizados em cada etapa, desde o diagnóstico com anti-VHC positivo até o acompanhamento do tratamento para o VHC, seguem protocolos de cada instituição ou estado. Em linhas gerais, a partir da suspeita da infecção pelo VHC é realizado o exame qualitativo. Se o resultado for negativo o exame deve ser repetido. Confirmando o resultado negativo, descarta-se a possibilidade de infecção.

Se o exame imunológico anti-VHC for positivo, deve ser solicitado VHC-RNA, se positivo, o paciente deve ser encaminhado para um serviço especializado para tratar e/ou acompanhar a infecção (STRAUSS, 2001).

A Figura 3 apresenta o modelo de algoritmo para confirmação do diagnóstico de hepatite viral C crônica, proposto pelo Laboratório Central do Estado de Santa Catarina (LACEN).

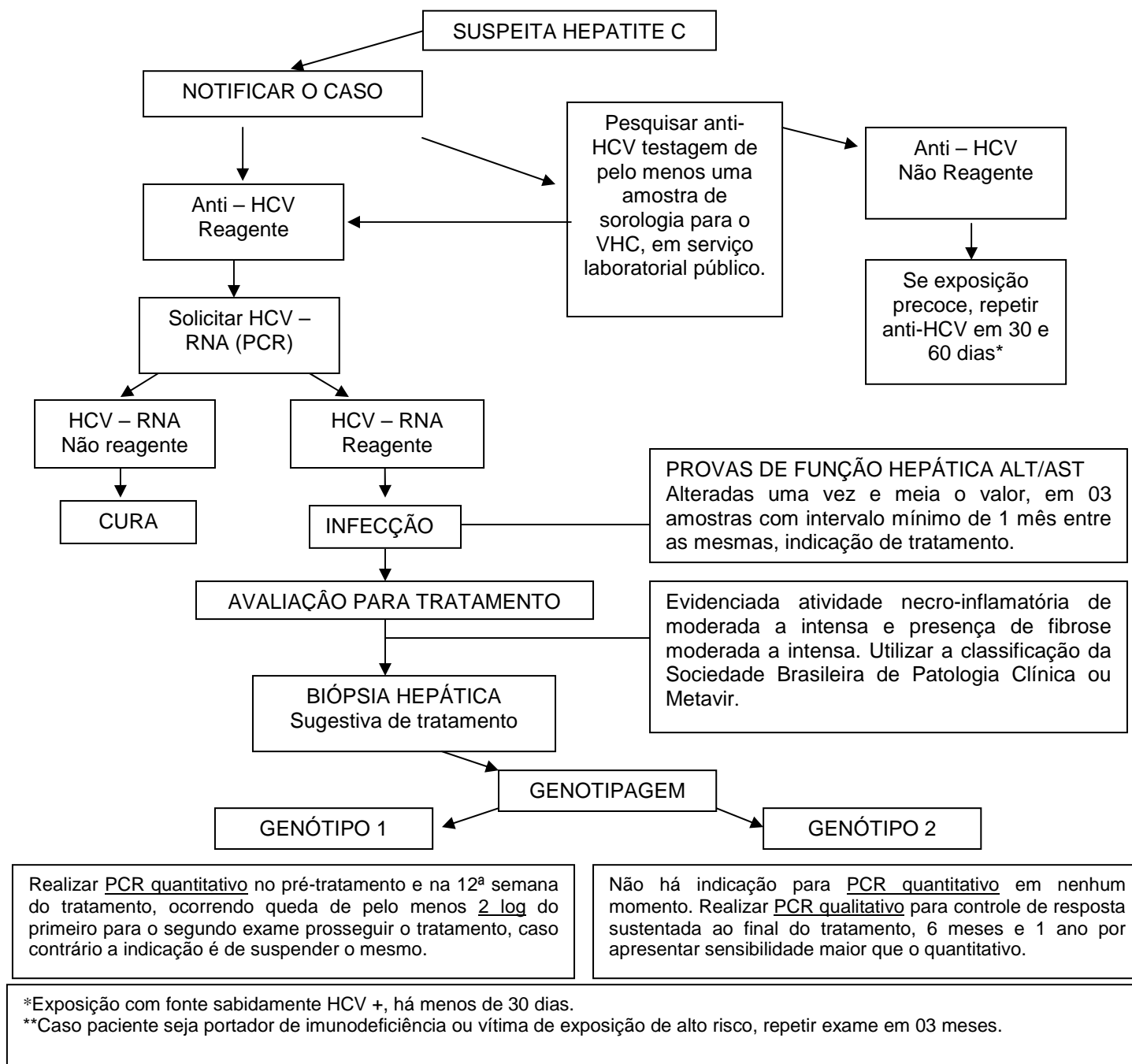


FIGURA 3 - Fluxograma de investigação diagnóstica de HCV pelo LACEN-SC

Pacientes anti-VHC positivo e VHC-RNA positivo são submetidos a biópsia hepática, independente do nível de alanina aminotransferase (ALT), para avaliar a indicação do tratamento e definir o prognóstico. As biópsias hepáticas são analisadas por hepatologistas ou patologistas e são descritas classificações distintas (Metavir, Sociedade Brasileira de Hepatologia, Gayotto e Ishak). No Brasil, a maior parte dos laudos de biópsia hepática é expressa pela classificação de Metavir e pela classificação aprovada no XV Congresso Brasileiro da Sociedade Brasileira de Hepatologia, que estão descritas nos Quadros 1 e 2.

	Atividade		Fibrose
A0	Ausente	F0	Ausente
A1	Atividade leve	F1	Fibrose portal sem septos
A2	Atividade moderada	F2	Fibrose portal com vários septos
A3	Atividade intensa	F3	Numerosos septos sem cirrose
		F4	Cirrose

QUADRO 1 - Classificação histológica das biópsias hepáticas, segundo o sistema Metavir para hepatite crônica. Fonte: FERRAZ et al. (2007)

Grau	Alterações estruturais	Infiltrado inflamatório portal/septal	Atividade periportal/perisseptal	Atividade parenquimatosa
0	Arquitetura lobular normal	Raros linfócitos portais	Ausência de lesões da interface espaço portal/parênquima	Hepatócitos isomorfos
1	Expansão fibrosa de espaços - porta	Aumento discreto do número de linfócitos portais	Extravasamento de linfócitos para a interface (<i>spillover</i>) não caracterizando a presença de necrose em saca-bocados	Alterações discretas de hepatócitos, incluindo tumefação ou retração acidofílica, eventualmente acompanhada de infiltrado linfocitário e raros focos de necrose
2	Expansão fibrosa portal com septos porta-porta	Aumento moderado do número de linfócitos portais	Necrose em saca-bocados discreta (pequenas áreas em poucos espaços-porta)	Necrose focal de hepatócitos circundados por agregados linfocitários em numerosos sítios
3	Septos porta-porta e porta-centro, podendo ser vistos esboços de nódulos	Aumento acentuado do número de linfócitos portais	Necrose em saca-bocados moderada (extensas áreas em poucos espaços- porta ou pequenos focos em muitos espaços-porta)	Necrose focal de hepatócitos circundados por agregados linfocitários em muitos sítios, associada a áreas limitadas de necrose confluyente

4	Cirrose	Aumento muito acentuado de linfócitos portais	Necrose em saca-bocados em extensas áreas de muitos espaços-porta	Necrose focal de hepatócitos circundados por agregados linfocitários em numerosos sítios, associada à necrose confluyente extensa/múltipla
---	---------	---	---	--

QUADRO 2 - Classificação histológica das biópsias hepáticas segundo a Sociedade Brasileira de Hepatologia para Hepatite Crônica. Fonte: FERRAZ et al. (2007)

O período de incubação é, em média, de seis a sete semanas. Cerca de 50% a 90% dos indivíduos, que adquirem a infecção pelo VHC, tornam-se infectados cronicamente. Entre 20 e 30% das hepatites crônicas causadas pelo VHC evoluem para cirrose hepática e, especialmente os cirróticos, desenvolvem câncer primário de fígado na frequência de 1 a 8% (FOCACCIA, 2005).

A hepatite crônica causada pelo vírus C é uma doença de evolução variável, lenta e progressiva. Alguns co-fatores têm papel importante no desenvolvimento da cirrose, como por exemplo, a idade no momento da infecção (os contaminados de idade mais avançada têm evolução mais rápida da doença; o abuso de álcool favorece o aparecimento da cirrose). Além disso, a co-infecção com o HIV e os vírus das hepatites B e D agravam a evolução da doença (CONTE, 2000).

Por ser de difícil diagnóstico clínico, a cirrose é assintomática, enquanto a descompensação hepática não ocorre. Hepatomegalia e/ou esplenomegalia, aumento da concentração da bilirrubina sérica, hiperalbuminemia e/ou plaquetopenia são achados que podem ser associados com cirrose. A descompensação hepática pode ocorrer de diversas formas, tais como ascite, seguida de sangramento por varizes esofágicas, encefalopatia e icterícia. Como mencionado anteriormente, a descompensação hepática ocorre apenas em pacientes cirróticos. No entanto, nem todos os doentes com cirrose apresentarão sinais de descompensação ao longo do tempo. O risco de descompensação é estimado em 5% por ano em cirróticos (WASMUTH, 2009).

As manifestações extra-hepáticas aparecem em cerca de 30 a 40% dos pacientes com hepatite viral C crônica. Alterações hematológicas, doenças autoimunes,

doenças renais, dermatológicas e diabete mellitus podem estar associadas ao VHC (ZIGNEGO; CRAXI, 2008).

Nas informações disponibilizadas pelo INCA (Instituto Nacional do Câncer), o hepatocarcinoma não consta no Brasil entre os dez mais incidentes. A taxa de incidência padronizada por 100 mil habitantes variava de 1,07 em Belém, em 1988, a 9,34, em Porto Alegre, em 1991. A taxa de incidência ocorre em uma frequência três vezes maior em homens do que em mulheres. Mesmo não estando entre as neoplasias mais prevalentes, o câncer hepatobiliar requer alta complexidade no seu diagnóstico e tratamento (INCA, 2009). O transplante de fígado é uma opção terapêutica alternativa no caso de insucesso terapêutico (MAZZAFERRO et al., 1996).

A co-infecção HIV/VHC é importante problema de saúde pública, devido à possibilidade desses vírus agirem sinergicamente, acelerando a progressão da doença hepática relacionada ao VHC. Devido ao advento da terapia antirretroviral potente (HAART), a infecção crônica da hepatite C é a principal causa de morbidade e mortalidade em pessoas infectadas com HIV e portadores de VHC. Na co-infecção, a lesão hepática que pode ser causada pelos medicamentos antiretrovirais pode agravar a doença nos portadores crônicos. Desse modo, com o intuito de controlar a epidemia do VHC e do HIV e a progressão de ambas as doenças nos pacientes co-infectados, é necessário que as instituições e o poder público, responsáveis por promover ações de prevenção destas infecções, possam fazer o diagnóstico precoce de ambas as infecções. Deve-se também proporcionar tratamento específico para os co-infectados, visto que a progressão para a doença hepática crônica é alta no grupo de portadores de HIV/ VHC (AMARAL, et al., 2007).

Segundo Silva e Barone (2006), a progressão da doença, conduzindo ao hepatocarcinoma, geralmente, leva 30 anos ou mais, em indivíduos monoinfectados, e pode se desenvolver na metade do tempo em indivíduos com infecção pelo HIV.

3.2 EPIDEMIOLOGIA DA HEPATITE C

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que aproximadamente 2% da população mundial esteja infectada com o vírus da hepatite C, e que cerca de 3 a 4 milhões de pessoas são infectadas a cada ano (SHEPARD; FINELLI; ALTER, 2005).

A Tabela 1 mostra a prevalência da hepatite C nas diferentes regiões do mundo.

TABELA 1 - Prevalência da infecção pelo VHC, em diferentes regiões do mundo

Região	População (milhões)	Taxa de prevalência (%)	População infectada (milhões)
África	602	53	31,9
América	85	1,7	13,1
Mediterrâneo Oriental	466	4,6	21,3
Europa	858	1,03	8,9
Sudeste Asiático	1500	2,15	32,3
Pacífico Ocidental	1600	3,9	62,2
Total	5811	3,1	169,7

Fonte: Adaptado de SHEPARD et al.(2005) e WHO (2000)

Encontra-se em fase final o projeto **Inquérito Nacional das Hepatites Virais**. O objetivo da pesquisa nas 27 capitais brasileiras é conhecer o quadro real da doença no país, para assim orientar os estados e municípios na aplicação adequada das políticas públicas de assistência aos portadores de hepatite. Para avaliar a prevalência das hepatites B e C estão sendo pesquisadas pessoas de 10 a 69 anos. A pesquisa é uma parceria entre o Ministério da Saúde, por intermédio do Programa Nacional de Hepatites Virais, e Secretarias Municipais e Estaduais de Saúde e Universidades Federais e Estaduais. O Brasil é o quarto país do mundo a realizar pesquisa de soro-prevalência de base populacional com esta amplitude. Os únicos países que fizeram este tipo de inquérito foram França, Canadá e Estados Unidos. O inquérito, iniciado em 2004, será finalizado em julho de 2010; serão 32 mil pessoas entrevistadas, e o questionário permitirá identificar diferenças regionais nas prevalências do vírus (BRASIL, 2009).

Dados de três regiões brasileiras foram apresentados no XVII Workshop Internacional de Hepatites Virais, realizado na cidade do Recife, PE, de 16 a 18 de maio de 2008, e são apresentados na Tabela 2.

TABELA 2 - Dados preliminares de prevalência das hepatites virais nas regiões nordeste, centro-oeste e Distrito Federal do Inquérito Nacional das Hepatites Virais no Brasil

Anti-VHC / Região	10 a 19 anos	20 a 69 anos
Nordeste	0,32%	1,61%
Centro-Oeste	1,05%	1,89%
Distrito Federal	0,81%	0,69%

Fonte: XVII Workshop Internacional de Hepatites Virais (www.hepatopernambuco.com.br)

Na Tabela 3 são apresentados dados parciais de prevalência do VHC nas capitais das regiões sul e sudeste.

TABELA 3 - Dados parciais de prevalência do VHC nas capitais das regiões sul e sudeste do Inquérito Nacional das Hepatites Virais no Brasil

Capital	Prevalência
Curitiba	1%
Florianópolis	1,2%
Porto Alegre	2,2%
São Paulo	1,2%
Rio de Janeiro	1,6%
Belo Horizonte	1,5%

Fonte: XVII Workshop Internacional de Hepatites Virais (www.hepatopernambuco.com.br)

No Brasil, os casos confirmados de hepatite C devem ser notificados às Secretarias de Vigilância, através do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). O gráfico 1 ilustra a evolução do número de casos de hepatite C, confirmados e notificados em Santa Catarina, entre 1996 e 2006, segundo dados do SINAN/SVS/MS, atualizados até 30/10/2007.

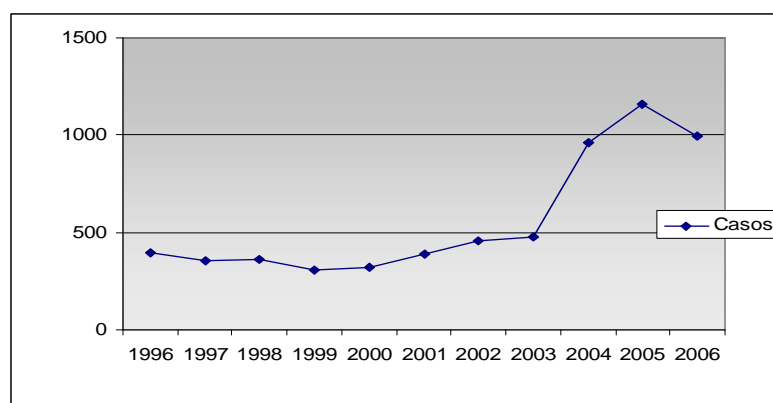


GRÁFICO 1 - Evolução do número de casos confirmados de Hepatite C, Santa Catarina, 1996-2006.
Fonte: SINAN/SVS/MS (2007)

Um panorama da infecção por hepatite C, entre 2002 e 2004, no Estado de Santa Catarina e na cidade de Florianópolis, foi traçado por Gonçalves e colaboradores (2008). Os dados foram obtidos a partir de levantamento bibliográfico e consulta à Secretaria de Vigilância Epidemiológica do Estado de Santa Catarina. Neste período, 1667 casos foram notificados no Estado e 348 casos em Florianópolis. A faixa etária mais acometida pela infecção foi de 35 a 44 anos. O sexo masculino foi o mais atingido no Estado e em Florianópolis, com 69,5% em ambos. As principais vias de transmissão foram uso de drogas injetáveis, contato sexual e transfusões de sangue.

Dados obtidos a partir de um levantamento realizado junto à Diretoria de Vigilância Epidemiológica do Estado de Santa Catarina, entre 2006 e 2008, através do Sistema de Informações sobre Agravos Notificáveis (SINAN) são apresentados na Tabela 4.

TABELA 4 – Número de casos notificados de infecção pelo VHC em Santa Catarina e Florianópolis, no período de 2006 a 2008

Ano	Santa Catarina	Florianópolis
2006	1051	219
2007	546	86
2008	542	102

Fonte: DIVE/ SES/ Santa Catarina (2008)

Quanto à prevenção, como não existe vacina para o VHC, as medidas preventivas são fundamentais e se restringem às condutas de risco, evitando-as, ou através de orientações educacionais dirigidas à população sabidamente infectada, esclarecendo-a sobre os potenciais mecanismos de transmissão, evitando a disseminação viral e o aparecimento de novos casos (BRASIL, 2005).

3.3 TRATAMENTO

O tratamento da hepatite C viral baseia-se no uso do interferon alfa 2a ou 2b associado à ribavirina. A adição de uma molécula de polietilenoglicol ao interferon alfa permitiu aumento significativo no tempo de meia-vida do fármaco e melhores respostas ao tratamento (FRIED et al., 2002; MANNS et al., 2001). Ainda assim, a eficácia do tratamento é relativamente baixa, próxima a 50% em pacientes

portadores do genótipo 1 do VHC (LINDSAY et al., 2001; MANNS et al., 2001; FRIED et al., 2002).

Existem quatro classes de interferon do tipo 1: alfa, beta, omega e gama, que têm atividades antiviral, antiproliferativa e imunomodulatória, porém com potências diferentes. Interferon alfa está disponível comercialmente para tratar hepatite viral pelo VHC nas formas 2a e 2b (FELD; HOOFNAGLE, 2005).

Interferon peguilado foi introduzido na terapêutica para permitir o uso do medicamento em intervalos maiores que os preconizados para a forma não peguilada. Interferon é ligado ao polietilenoglicol, molécula biologicamente inerte, reduzindo a degradação protéica e mantendo sua atividade biológica.

Atualmente estão disponíveis para uso clínico duas formas comerciais de interferon peguilado alfa: 2a = PEG-INF-2a (Roche®) e 2b = PEG-IFN-2b (Schering®). O Quadro 3 mostra a comparação entre as formas 2a e 2b, no que se refere às propriedades farmacocinéticas. As diferenças nas propriedades farmacocinéticas estão associadas às diferenças no período de tempo do início dos efeitos adversos (FOSTER, 2004).

Parâmetro	INF - PEG 2a	INF – PEG 2b
Tamanho da molécula de PEG	40 KDa	2 KDa
Meia-vida	65h	40h
Distribuição	Espaço intravascular e tecidos bem perfundidos	Amplamente em todos os Tecidos
Eliminação	Hepática	Fundamentalmente renal

QUADRO 3 – Propriedades farmacocinéticas das duas formas de interferon peguilado alfa disponíveis no mercado. Fonte: Adaptado de FOSTER (2004) e de DIAGO; PLANAS (2001)

Foster (2004) descreveu as diferenças químicas e farmacocinéticas entre os dois produtos e relatou que essas diferenças são clinicamente significativas, exigindo diferentes abordagens para a administração e gestão da terapia. Contudo, dados de um ensaio clínico, que comparou os dois produtos, não esclarecem como estas diferenças afetam a resposta clínica (McHUTCHISON; SULKOWSKI, 2008).

3.3.1 Mecanismo de ação de interferon alfa

Interferons do tipo 1 são produzidos endogenamente pelas células dendríticas plasmocitóides, embora, também possam ser produzidos por quase todos os tipos de células, em resposta a agentes bacterianos e virais (THEOFILOPOULOS et al., 2005).

O receptor de interferons do tipo 1 consiste em duas subunidades que, após a ligação, ativam as janus quinases (JAK), as quais fosforilam proteínas transdutoras de sinal e ativadoras da transcrição (STAT). As STAT se desligam do receptor e são translocadas para o núcleo, onde se associam ao fator regulador 9 de interferon (IRF-9), promovendo a transcrição dos genes respondedores ao interferon (FELD; HOOFNAGLE, 2005). Eles induzem a produção de diversos fatores de transcrição e sua expressão é, ao mesmo tempo, regulada por esses fatores, que são os IRF, os quais têm papéis esclarecidos no desenvolvimento e na regulação do sistema imune (THEOFILOPOULOS et al., 2005).

3.3.2 Mecanismo de ação da Ribavirina

A ribavirina é um análogo de nucleosídeo sintetizado em 1970, que foi aprovado inicialmente para tratamento de infecções severas causadas pelo vírus respiratório sincicial em crianças. Após, a ribavirina passou a ser usada em monoterapia contra o VHC e foi associada à melhora nos níveis das transaminases. A adição da ribavirina à terapia com interferon levou à melhora nas taxas de resposta viral sustentada (FELD; HOOFNAGLE, 2005).

Os mecanismos propostos para explicar a atividade antiviral da ribavirina foram inibição da inosina monofosfato desidrogenase, efeito supressivo direto da RNA polimerase viral e atividade mutagênica. Além disso, a ribavirina possui efeitos imunomoduladores, que também podem contribuir para sua eficácia (FELD; HOOFNAGLE, 2005).

3.3.3 Duração do tratamento

Pacientes infectados pelo VHC de genótipo 1, o qual apresenta maior resistência ao tratamento antiviral, são tratados por 48 semanas com interferon peguilado alfa 2a ou 2b, em aplicações subcutâneas semanais, associado à ribavirina em doses diárias por via oral. Os portadores de vírus de genótipos 2 e 3 são, em geral, tratados por 24 semanas com interferon alfa 2a ou 2b recombinante, por via subcutânea, três vezes por semana, associado a doses diárias de ribavirina (BRASIL, 2007).

A redução ou prorrogação do tratamento da hepatite viral C crônica é hoje um tema bastante discutido. Zeuzem e colaboradores (2005) conduziram um trabalho, comparando o tratamento por 24 semanas em 235 pacientes virgens de tratamento VHC positivos portadores de genótipo 1 e viremia RNA <600.000 UI/ml com o controle histórico por 48 semanas. O tratamento por 24 semanas foi semelhante (89% de resposta viral sustentada) ao controle histórico (85% de resposta viral sustentada) no subgrupo RNA \leq 250.000 UI/ml e VHC-RNA negativo na 4ª semana de tratamento.

Berg e colaboradores (2006) conduziram um estudo comparando o tratamento por 48 semanas (n=230) versus o tratamento por 72 semanas (n=225). Os resultados apontaram que para pacientes com genótipo 1 as taxas de resposta viral sustentada foram semelhantes, 53% e 54%, respectivamente, para os dois períodos. Assim, os autores sugeriram o tratamento por 72 semanas somente para aqueles pacientes com resposta viral lenta, definido como VHC-RNA positivo na 12ª semana de tratamento, mas negativo na 24ª semana.

3.3.4 Objetivos do tratamento

Os objetivos do tratamento da hepatite viral C crônica com interferon alfa são dois: virológico e histológico. Considerando os objetivos virológicos, as possíveis respostas ao tratamento podem ser:

Resposta viral rápida: indetectabilidade do RNA do VHC por PCR qualitativo, após 4 semanas de tratamento com interferon alfa e ribavirina.

Resposta viral precoce: RNA do VHC por PCR quantitativo indetectável ou diminuição de 2 log da carga viral basal, após 12 semanas de tratamento com interferon alfa e ribavirina.

Resposta ao final do tratamento: indetectabilidade do RNA do VHC por PCR qualitativo, após o término do tratamento (24 ou 48 semanas).

Resposta viral sustentada: manutenção da indetectabilidade do RNA do VHC por PCR quantitativo seis meses após o término do tratamento.

Não-responder: persistência do RNA do VHC seis meses após o início do tratamento, independentemente do genótipo.

Recidivante: ressurgimento do RNA do VHC, após o término do tratamento, em paciente com resposta ao final do tratamento.

O tratamento com interferon alfa também causa uma melhora histológica hepática, produzindo redução significativa da inflamação e da fibrose, principalmente em pacientes que apresentam resposta viral sustentada. O resultado do tratamento na melhora histológica nos pacientes considerados não-respondedores permanece controverso (CASTRO, 2006).

Um outro objetivo esperado do tratamento da hepatite viral C crônica com interferon alfa e ribavirina, segundo a Portaria SVS/MS nº 34, de 28 de setembro de 2007, é a melhora da qualidade de vida. Os pacientes, muitas vezes, experimentam forte angústia no período da detecção, durante o tratamento e evolução da doença. Além disso, a presença de comorbidades, do uso de álcool e drogas injetáveis, ou ainda, a co-infecção com o HIV podem comprometer ainda mais a qualidade de vida destes pacientes (BRASIL, 2007).

Alguns estudos têm avaliado a qualidade de vida e a incidência de ansiedade e depressão nestes pacientes. Blatt e colaboradores (2009) realizaram uma revisão dos estudos que avaliaram qualidade de vida em pacientes com hepatite C

utilizando o questionário SF-36. Pacientes com hepatite C crônica reportaram piores escores do que pacientes com hipertensão em sete das oito escalas do SF-36 (exceto papel emocional) e em 3 escores quando comparados com pacientes com diabetes (dor, vitalidade e função social). O questionário SF-36 é um instrumento genérico muito utilizado, dividido em oito escalas denominadas de domínios, que são: funcionamento físico, exame físico, dor, estado de saúde geral, vitalidade, função social, papel emocional e saúde mental (GOTARDO, 2007).

3.3.5 Fatores que influenciam o tratamento

Vários fatores podem influenciar a terapia com interferon alfa e ribavirina e estão correlacionados com a obtenção das respostas esperadas ao tratamento. Os fatores relacionados à terapêutica são: tipo da terapia, dose, duração e adesão. Os fatores virais são: genótipo, carga viral antes do tratamento, e cepas resistentes do VHC, cirrose e co-infecção com o HIV. Outros fatores, tais como raça, idade superior a 40 anos, sexo, obesidade e uso de álcool também exercem influência na resposta ao tratamento (POL; BOURLIERE, 2006).

3.3.6 Efeitos colaterais da terapia com interferon alfa + ribavirina

A terapia com interferon alfa causa muitos efeitos colaterais, tem um risco elevado de causar insuficiência hepatocelular em pacientes com problemas funcionais hepáticos, leucopenia severa e depressão importante com idéias de suicídio. Esses efeitos adversos ocorrem cronologicamente em função do tempo de tratamento. Dentre os efeitos precoces, destacam-se leucopenia, plaquetopenia e síndrome gripal, que se estende entre a primeira e a sexta dose do medicamento. Quanto aos efeitos tardios, destacam-se alopecia e hipersensibilidade brônquica, como também alterações auditivas que são menos evidentes. Dentre as alterações oftálmicas, destaca-se retinopatia (BRASIL, 2002).

A terapia associada com ribavirina produz melhores taxas de respostas virológica, bioquímica e histológica, porém a ribavirina pode causar anemia hemolítica, que muitas vezes resulta na suspensão temporária ou total do tratamento (MANNNS et al., 2001).

Reduções nas doses de ribavirina durante o tratamento afetam negativamente a resposta viral sustentada em pacientes com genótipo 1. Além disso, altas doses de ribavirina estão associadas com altas taxas de resposta viral sustentada. Sendo assim, a avaliação pré-tratamento é importante em pacientes mais suscetíveis à anemia (mulheres, com concentrações baixas de hemoglobina, idade e presença de cirrose), sendo recomendado ajustar a dose de ribavirina por massa corporal (MARTIN; JENSEN, 2008).

3.3.7 Retratamento

O retratamento de hepatite viral C crônica com interferon peguilado alfa 2a ou 2b e ribavirina em pacientes já submetidos ao mesmo tratamento ainda é controverso (SHARVADZE et al., 2009; THOMAS; FRIED, 2009.) São poucos os ensaios clínicos randomizados bem conduzidos que avaliaram essa situação. Atualmente, o número de pacientes considerados não-respondedores ao tratamento com interferon peguilado alfa e ribavirina é crescente. Os estudos chamados EPIC-3 e REPEAT são ensaios clínicos randomizados multicêntricos, que avaliaram o retratamento de pacientes não-respondedores a interferon peguilado alfa e as taxas de resposta viral sustentada encontradas foram 10% e 16% respectivamente (JENSEN; MARCELLIN, 2005; POYNARD et al., 2008).

3.3.8 Acesso ao tratamento da hepatite viral C em Santa Catarina

No Brasil, os medicamentos interferon alfa, interferon peguilado alfa e ribavirina são fornecidos gratuitamente pelo SUS, através do Componente de Medicamentos de

Dispensação Excepcional da Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde. Neste componente são contemplados medicamentos de uso ambulatorial de elevado valor unitário ou que se tornam excessivamente caros em virtude da cronicidade do tratamento. O acesso a estes medicamentos exige processo individual. Para inclusão, de acordo com o Protocolo de Tratamento, o paciente deve preencher os critérios diagnósticos relacionados na Portaria SVS/ MS nº 34, de 28 de setembro de 2007.

O Ministério da Saúde disponibiliza os seguintes medicamentos: interferon alfa 2a, interferon alfa 2b, interferon peguilado alfa 2a, interferon peguilado alfa 2b e ribavirina. Dentre os critérios de inclusão para receber interferon peguilado alfa, o paciente deve ser portador do VHC de genótipo 1. Até setembro de 2007, entre os critérios de exclusão, estava o tratamento prévio sem resposta virológica ou bioquímica adequada, tanto com interferon alfa, como com interferon peguilado alfa em monoterapia ou associado à ribavirina. A portaria atual contempla o retratamento de pacientes, que não obtiveram resposta viral sustentada, submetidos ao tratamento com interferon alfa recombinante. Os pacientes co-infectados com o HIV, virgens de tratamento, independentemente do genótipo e de biópsia devem ser tratados com interferon peguilado alfa (BRASIL, 2007).

A referida Portaria exclui o tratamento com interferon alfa ou interferon peguilado alfa em pacientes com as seguintes características:

- tratamento prévio com interferon alfa peguilado (associado ou não à ribavirina);
- consumo abusivo de álcool nos últimos seis meses;
- hepatopatia descompensada;
- cardiopatia grave;
- doença da tireóide descompensada;
- neoplasias;
- diabetes melito tipo 1 de difícil controle ou descompensada;
- convulsões não controladas;
- imunodeficiências primárias;

- homens e mulheres sem adequado controle contraceptivo;
- gravidez (beta-HCG positivo);
- não concordância com o Termo de Responsabilidade.

O tratamento do VHC em transplantado será tema de discussões nas reuniões do Comitê Assessor do Programa Nacional de Hepatites Virais e seguirá para posterior regulamentação.

Além do Componente de Dispensação de Medicamentos Excepcionais, atualmente, um número expressivo de pacientes recorrem ao Poder Judiciário para garantir que o Estado forneça os medicamentos quando eles não preenchem os critérios de inclusão do protocolo. Este fenômeno está desestruturando a política nacional de medicamentos, comprometendo os orçamentos para sua aquisição.

Um estudo realizado em Santa Catarina, em 2005, mostrou que interferon peguilado alfa era um dos itens principais das demandas judiciais por medicamentos. As especificações para a definição do medicamento de escolha, de acordo com o genótipo viral, bem como os critérios de exclusão pelo Componente de Dispensação de Medicamentos Excepcionais, foram as principais causas para as demandas judiciais de fornecimento de interferon peguilado alfa (PEREIRA, 2006).

3.3.9 Novos fármacos: futuro do tratamento

Segundo dados do Clinical Trials, existem 13 ensaios clínicos sendo realizados para avaliação da eficácia e da segurança de inibidores da protease para uso terapêutico em pacientes com hepatite viral C crônica (www.clinicaltrials.gov; acesso em março de 2009). Os resultados de um estudo multicêntrico de fase II com tais pacientes (não respondedores ou recidivantes à interferon peguilado alfa e ribavirina), que utiliza um inibidor de protease (TELAPREVIR®), produzido pela TIBOTEC (indústria belga), em associação com interferon peguilado alfa e ribavirina, foram promissores. O telaprevir está disponível para uso por via oral e esta tripla combinação resultou em uma maior taxa da resposta viral sustentada, mas também uma taxa mais

elevada de efeitos colaterais (erupção cutânea, distúrbios gastrintestinais e anemia), em comparação com o tratamento padrão (GENTILLE, 2009).

Sendo assim, a decisão de esperar por novos medicamentos deve basear-se nos sintomas, na histologia, na previsão de progressão da doença e no risco de transmissão, e não tanto na probabilidade da erradicação viral. Outros fármacos tais como ciluprevir e valopicitabina são outros exemplos que estão sendo testados em ensaio clínico (PAWLOTSKY, 2004).

REFERÊNCIAS

AMARAL, I. S. A.; ALMEIDA, M. L.; ALVES, F. T.; MÓIA, L. J. M .P.; CONDE, S. R. S. S. Epidemiologia de pacientes co-infectados HIV/HCV atendidos na Fundação Santa Casa de Misericórdia do Pará. **Revista Paraense de Medicina**, Belém, v. 21, n.1, 2007.

BERG, T.; VON WAGNER, M.; NASSER, S.; SARRAZIN, C.; HEINTGES, T.; GERLACH, T.; BUGGISCH, P.; GOESER, T.; RASENACK, J.; PAPE, G. R.; SCHMIDT, W. E.; KALLINOWSKI, B.; KLINKER, H.; SPENGLER, U.; MARTUS, P.; ALSHUTH, U.; ZEUZEM S. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 130, p. 1086-1097, 2006.

BLATT, C. R.; ROSA, J. A.; SANDER, G.; FARIAS, M. R. Tratamento da hepatite C e qualidade de vida. **Revista Brasileira de Farmácia**, Rio de Janeiro, v. 90, p. 19-26, 2009.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Hepatites virais: inquérito nacional traça perfil da doença no Brasil**. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/visualizar_texto.cfm?idtxt=29708>. Acesso em: 01 mar. 2009.

_____. **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas**. Departamento de Assistência Farmacêutica, Medicamentos Excepcionais, Ministério da Saúde. Porto Alegre: Pallotti, 2002.

_____. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. Portaria SCTIE n. 34, de 28 de setembro de 2007. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Hepatite Viral C. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, 08 out. 2007. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=285>. Acesso em: 22 mar. 2009.

_____. Secretaria de Vigilância em Saúde. A, B, C, D, E de Hepatites para Comunicadores. Série F. **Comunicação e educação em saúde**. Brasília/DF, 2005.

CASTRO, G. **Análise histológica comparativa de biópsias hepáticas de pacientes com hepatite C crônica, co-infectados pelo HIV-1, realizadas antes e após o tratamento da hepatite C**. 2006. 147p. Tese (Doutorado em Clínica Médica) Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2006.

CONJEEVARAM, H. S.; FRIED, M. W.; JEFFERS, L. J.; TERRAULT, N. A.; WILEY-LUCAS, T. E.; AFDHAL, N.; BROWN, R. S.; BELLE, S. H.; HOOFNAGLE, J. H.; KLEINER, D. E.; HOWELL, C. D. Peginterferon and ribavirin treatment in African American and Caucasian American patients with hepatitis C genotype 1. **Gastroenterology**, Philadelphia. v. 131, n.2, p. 470-477, 2006.

CONTE, V. P. Hepatite crônica por vírus C. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 37, n.3, 2000.

DIAGO, M. D & PLANAS, R. V. **Manual de hepatitis C aspectos biológicos, clínicos e terapêuticos**. Buenos Aires: Panamericana, 2004.

FELD, J. J.; HOOFNAGLE, J. H. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. **Nature**, Maryland, v. 436, n. 18, p. 967-972, 2005.

FERRAZ, M. L. G.; SCHIAVON, J. L. N.; SILVA, A. E. B. **Guias de medicina ambulatorial e hospitalar Unifesp-EPM**. São Paulo: Manole, 2007.

FOCACCIA, R. História Natural e Diagnóstico. In: VERONESI, R. **Tratado de infectologia**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2005.

FOSTER, G. R. Pegylated interferons: chemical and clinical differences. **Alimentary Pharmacology Therapeutics**, Malden, v. 20, p. 825–830, 2004.

FRIED, M. W.; SHIFFMAN, M. L.; REDDY, K. R.; SMITH, C.; MARINOS, G.; GONÇALES, F. L. J.; HÄUSSINGER, D.; DIAGO, M.; CAROSI, G.; DHUMEAUX, D.; CRAXI, A.; LIN, A.; HOFFMAN, J.; YU, J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. **The New England Journal of Medicine**, Waltham, v. 347, n.13, p. 975-982, 2002.

FUKUDA, Y.; NAKANO, I. Imunopatogênese. In: VERONESI, R. **Tratado de infectologia**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2005.

GENTILE, I.; VIOLA, C.; BORGIA, F.; CASTALDO, G.; BORGIA, G. Telaprevir: a promising protease inhibitor for the treatment of hepatitis C virus infection. **Current Medicinal Chemistry**, Oak Park, v.16, n. 9, p. 1115-1121, 2009.

GONÇALVES, S.; DAMINELLI, E. N.; SPADA, C.; HAAS, P. Panorama da Hepatite C no estado de Santa Catarina e na cidade de Florianópolis. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Rio de Janeiro, v. 40, n.1, p. 57-60, 2008.

GOTARDO, D. R. M. **Qualidade de vida e transplante hepático: avaliação comparativa em diferentes fases pré e pós cirurgia**. 2007. 180p. Tese (Doutorado em Patologia). Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

GUERREIRO, T. D. T.; MACHADO, M. M.; FREITAS, T. H. P. Associação entre líquen plano e infecção pelo vírus da hepatite C: um estudo prospectivo envolvendo 66 pacientes da clínica de dermatologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. **Anais brasileiros de dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 80, n. 5, p.475-480, 2005.

HADZIYANNIS, S. J.; SETTE, H. J.; MORGAN, T. R.; BALAN, V.; DIAGO, M.; MARCELLIN, P.; RAMADORI, G.; BODENHEIMER, H. J.; BERNSTEIN, D.; RIZZETTO, M.; ZEUZEM, S.; POCKROS, P. J.; LIN, A.; ACKRILL, A. M. Peginterferon-alpha 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 140, n.5, p. 346-355, 2004.

HOOFNAGLE, J. H. Course and outcome of hepatitis C. **Hepatology**, Bethesda, v.36, n.5, suppl 1, p.S21-S29, 2002.

INSTITUTO NACIONAL DO CANCER (INCA/MS). **Estimativa 2008**: Incidência do Câncer no Brasil. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br>>. Acesso em: 18 mar 2008.

JENSEN, D. M.; MARCELLIN, P. Rationale and design of the REPEAT study: a phase III, randomized, clinical trial of peginterferon alfa-2a (40 kDa) plus ribavirin in non-responders to peginterferon alfa-2b (12 kDa) plus ribavirin. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, London, v. 17, n. 9, p.899-904, 2005.

KRAUS, M. R.; SCHÄFER, A.; SCHÖTTKER, K.; KEICHER, C.; WEISSBRICH, B.; HOFBAUER, I.; SCHEURLLEN, M. Therapy of interferon-induced depression in chronic hepatitis C with citalopram: a randomised, doubleblind, placebo-controlled study. **Gut**, London, v. 57, p. 531–536, 2008.

LAUER, G. M.; WALKER, B. D.; Hepatitis C virus infection. **The New England Journal of Medicine**, London, v. 345, n. 1, p. 41-52, 2001.

LINDSAY, K. L.; TREPO, C.; HEINTGES, T.; SHIFFMAN, M. L.; GORDON, S. C.; HOEFS, J. C.; SCHIFF, E. R.; GOODMAN, Z. D.; LAUGHLIN, M.; YAO, R.; ALBRECHT, J. K. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. **Hepatology**, Bethesda, v. 34, n. 2, p.395-403, 2001.

MANNS, M. P.; MCHUTCHISON, J. G.; GORDON, S. C.; RUSTGI, V. K.; SHIFFMAN, M.; REINDOLLAR, R.; GOODMAN, Z. D.; KOURY, K.; LING, M.; ALBRECHT, J. K. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. **Lancet**, St. Louis, v. 358, n. 9286, p.958-965, 2001.

MARTIN, P.; JENSEN, D. M. Ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, San Francisco, v. 23, n. 6, p. 844-855, 2008.

MAZZAFERRO, V.; REGALIA, E.; DOCI, R.; ANDREOLA, S.; PULVIRENTI, A.; BOZZETTI, F.; MONTALTO, F.; AMMATUNA, M.; MORABITO, A.; GENNARI, L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. **The New England Journal of Medicine**, London, v. 334, n. 11, p.693-699, 1996.

MCHUTCHISON, J.; SULKOWSKI, M. Scientific rationale and study design of the individualized dosing efficacy vs flat dosing to assess optimal pegylated interferon therapy (IDEAL) trial: determining optimal dosing in patients with genotype 1 chronic hepatitis C. **Journal of Viral Hepatitis**, San Francisco, v. 15, p. 475–481, 2008.

NEVES, A. C.; DICKENS, C.; XAVIER, M. Comorbilidade entre hepatite C e depressão aspectos epidemiológicos e etiopatogénicos. **Acta Médica Portuguesa**, Lisboa, v.19, p. 21-28, 2006.

PAWLOTSKY, J. M. Hepatitis C: it's a long way to new therapy, it's a long way to go. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 127, n. 5, p. 1629-1632, 2004.

PEREIRA, J. R. **Análise das demandas judiciais solicitando medicamentos encaminhados à Diretoria de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina nos anos de 2003 e 2004**. 2006. 133p. Dissertação (Mestrado em Farmácia) Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2006.

POL, S.; BOURLIERE, M. Optimizing treatment outcomes in chronic hepatitis C: management of non response. **Antiviral Therapy**, London, v. 11, p. 955-70, 2006.

POYNARD, T.; COLOMBO, M.; BRUIX, J. ; SCHIFF, E.; TERG, R.; FLAMM, S.; MORENO-OTERO, R.; CARRILHO, F.; SCHMIDT, W.; BERG, T.; MCGARRITY, T.; HEATHCOTE, E.J.; GONÇALES, F.; DIAGO, M.; CRAXI, A.; SILVA, M.; BEDOSSA, P.; MUKHOPADHYAY, P.; GRIFFEL, L.; BURROUGHS, M.; BRASS, C.; ALBRECHT, J. Peginterferon alfa-2b and Ribavirin: Effective in Patients With Hepatitis C Who Failed Interferon alfa/Ribavirin Therapy. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 126, n.4, p.1015-1023, 2009.

SHARVADZE, L. G.; GOGICHAISHVILI, S.; SAKANDELIDZE, T. S. G.; ZHAMUTASHVILI, M. T.; CHKHARTISHVILI, N. I. Re-treatment of patients with hepatitis C who failed to respond (nonresponders) to previous treatment. **Georgian medical news**, Tbilisi, v.166, p. 61-64, 2009.

SHEPARD, C. W., FINELLI, L.; ALTER, M. J. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. **The Lancet Infectious Disease**, St. Louis, v.5, p. 558-567, 2005.

SILVA, A. C. M.; BARONE, A. A. Fatores de risco para infecção pelo HIV em pacientes com o vírus da hepatite C. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v.40, n.3, p. 482-488, 2006.

SILVA, C. M. D.; ROSSETTI, M. L. R. Hepatite C e testes diagnósticos. **Caderno de Farmácia**, Porto Alegre, v. 17, n. 2, p. 111 -115, 2001.

SMITH, J. P. Treatment options for patients with hepatitis C: role of pharmacists in optimizing treatment response and managing adverse events. **Pharmacotherapy**, Boston, v. 28, n. 9, p. 1151-1161, 2008.

STRAUSS, E. Hepatite C. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 34, n. 1, p. 69-82, 2001.

THEOFILOPOULOS, A. N.; BACCALA, R.; BEUTLER, B.; KONO, D. H. Type I interferons (alpha/beta) in immunity and autoimmunity. **Annual Review of Immunology**, Palo Alto, v.23, p. 307-336, 2005.

THOMAS, E.; FRIED, M. W. Hepatitis C: current options for nonresponders to peginterferon and ribavirin. **Current gastroenterology reports**, Philadelphia, v.10, n.1, 2008.

WASMUTH, J. C. Hepatitis C - Epidemiology, transmission and natural history. In: MAUSS, S.; BERG, T.; ROCKSTROH, J.; SARRAZIN, C.; WEDEMEYER, H. **Hepatology: a clinical textbook**. Germany: Flying Publisher, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Global surveillance and control of hepatitis C. **Journal of Viral Hepatitis**, Haboken, v.6, n.1, p.35-47, Jan. 1999.

YOSHIDA, C. F. T. Hepatites de Transmissão Parenteral B, Delta e C. In: COURA, J. R. **Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

ZEUZEM, S.; FEINMAN, S. V.; RASENACK, J.; HEATHCOTE, E. J.; LAI, M. Y.; GANE, E.; O'GRADY, J.; REICHEN, J.; DIAGO, M.; LIN, A.; HOFFMAN, J.; BRUNDA, M. J. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. **The New England Journal of Medicine**, London, v.343, n.23, p.1666-1672, 2000.

ZIGNEGO, A. L.; CRAXI, A. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. **Clinics in Liver Disease**, St. Louis n. 12, v.3, p.611-636, 2008.

CAPÍTULO II

**ANÁLISE DOS TRATAMENTOS DA HEPATITE VIRAL C CRÔNICA
COM INTERFERON PEGUILADO ALFA (2a ou 2b) E RIBAVIRINA NO
PÓLO DE APLICAÇÃO E MONITORAMENTO DE MEDICAMENTOS
INJETÁVEIS DO HOSPITAL NEREU RAMOS (2005-2008)**

1. INTRODUÇÃO

Estima-se que 3% da população mundial esteja contaminada pelo VHC e que um número relevante de pessoas desconhece sua condição de portadora do vírus (BITTENCOURT et al., 2007). Vários fatores dificultam a determinação precisa do impacto desta infecção. Em média 20% dos pacientes se recuperam espontaneamente de uma infecção aguda e 80% evoluem para infecção crônica (PASSOS, 2006). O tratamento da hepatite C objetiva deter a progressão da doença pela inibição da replicação viral. A redução da atividade inflamatória hepática costuma impedir a evolução para cirrose e carcinoma hepatocelular, havendo também uma melhora da qualidade de vida dos pacientes (STRAUSS, 2001).

No início da década de 90, interferon alfa aplicado três vezes por semana constituía a única alternativa terapêutica para o tratamento da hepatite viral C crônica, e as taxas de resposta viral sustentada eram baixas, situando-se entre 5 e 20% (HOOFNAGLE; LAU, 1997). Os ensaios clínicos randomizados conduzidos por Manns e colaboradores (2001) e por Poynard e colaboradores (1996), que compararam a monoterapia com interferon alfa e a terapia combinada de interferon alfa com ribavirina, contribuíram significativamente para a terapêutica, pois demonstraram taxas de resposta viral sustentada aumentada no grupo de pacientes que fizeram uso da terapia combinada. Posteriormente, a introdução do interferon peguilado alfa possibilitou a administração de uma dose por semana.

Nem todos os pacientes necessitam de tratamento e esta decisão depende da realização de exames específicos, tais como biópsia hepática e exames laboratoriais (PCR). Quando indicado, o tratamento poderá ser realizado por meio de associação do interferon alfa e ribavirina ou de interferon peguilado alfa com ribavirina. Os índices de cura variam de 50 a 80%, dependendo do genótipo viral. (BRASIL 2005).

A escassez de dados clínicos da hepatite C no Brasil e em Santa Catarina, desde a implantação do primeiro Protocolo Clínico pelo Ministério da Saúde, 1992, justifica este trabalho. Neste capítulo são apresentados os dados retrospectivos de 188 pacientes que realizaram tratamentos no PAMMI /HNR em Florianópolis com interferon peguilado alfa 2a ou 2b e ribavirina.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Identificar e caracterizar a resposta final do tratamento e a resposta viral sustentada em pacientes portadores de hepatite crônica causada pelo VHC, tratados no Pólo de Aplicação e Monitoramento de Medicamentos Injetáveis do Hospital Nereu Ramos, no período de 2005 a 2008.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Verificar o perfil demográfico dos pacientes portadores de hepatite viral C crônica tratados no PAMMI/HNR no período de 2005 a 2008.
- b) Identificar o perfil clínico inicial dos pacientes portadores de hepatite viral C crônica tratados no PAMMI/HNR no período de 2005 a 2008.
- c) Identificar as vias de acesso ao tratamento e exames utilizados pelos pacientes portadores de hepatite viral C crônica tratados no PAMMI/HNR no período de 2005 a 2008.
- d) Identificar a taxa de abandono ao tratamento entre os pacientes portadores de hepatite viral C crônica tratados no PAMMI/HNR no período de 2005 a 2008.
- e) Identificar os fatores preditores de resposta viral sustentada dos pacientes portadores de hepatite viral C crônica tratados no PAMMI/HNR no período de 2005 a 2008.
- f) Identificar e caracterizar a resposta final ao tratamento e a resposta viral sustentada dos pacientes portadores de hepatite viral C crônica tratados no PAMMI/HNR no período de 2005 a 2008.

3. PACIENTES E MÉTODO

No período entre maio de 2005 e maio de 2008, 219 pacientes foram tratados no PAMMI/HNR com interferon peguilado alfa 2a ou 2b associado à ribavirina.

Os critérios de inclusão desta análise retrospectiva foram: pacientes adultos com diagnóstico confirmado de hepatite C crônica (anti-VHC positivo, exames de função hepática, biópsia hepática ou de diagnóstico por imagem), disponibilidade de dados demográficos, clínicos e laboratoriais nos prontuários e ter feito o tratamento completo no PAMMI/HNR.

Os critérios de exclusão desta análise retrospectiva foram: diagnóstico confirmado de hepatite C aguda, ter iniciado o tratamento em local diferente do PAMMI/HNR (anterior à criação deste serviço, os pacientes retiravam seus medicamentos na Farmácia da Policlínica Central ou nos Centros de Custo de seus municípios, e os próprios pacientes eram responsáveis pela aplicação) e indisponibilidade de dados, principalmente, dos exames confirmatórios (pacientes de ações judiciais, frequentemente, apresentam uma nota de recebimento do medicamento e uma prescrição médica) e fica a critério da equipe do serviço solicitar os exames.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina, parecer nº 304/2006 (Anexo 1). Os pacientes atendidos pelo Componente de Dispensação Excepcional da Assistência Farmacêutica, também assinam um termo que é parte integrante da Portaria SVS/MS nº 34, de 28 de setembro de 2007, no qual autorizam o uso das informações relativas aos seus tratamentos, desde que assegurado o anonimato (Anexo 2).

Para análise retrospectiva, os dados foram retirados dos prontuários do Hospital Nereu Ramos. Os dados de exames laboratoriais foram obtidos nos prontuários ou nos próprios exames, quando esses se encontravam anexados aos prontuários. Em alguns casos, os exames foram solicitados aos pacientes e anexados posteriormente aos prontuários.

Foram revisados prontuários de 188 pacientes atendidos entre 2005 a 2008. Os prontuários foram solicitados ao Serviço de Arquivo Médico (SAME) do Hospital Nereu Ramos em formulário específico para tal fim (Anexo 3).

A criação de um instrumento para a coleta dos dados (Apêndice 1) serviu para registrar os dados extraídos de cada um dos prontuários solicitados previamente ao SAME do Hospital Nereu Ramos. O instrumento de coleta de dados escolhido foi uma ficha elaborada e submetida a um teste piloto (10 prontuários) para ajustes.

O bloco 1 de informações (Figura 4) caracteriza os pacientes. Para manter o sigilo os pacientes foram codificados.

Identificação do Paciente				
Código:	Idade:		Raça/Cor:	
Centro de Custo:				
Peso 1:	Peso 12:	Peso 24:	Peso 48:	() Não consta

FIGURA 4 - Formulário de coleta de dados. Bloco 1 de informações – caracterização dos pacientes

O campo “Centro de Custo” corresponde ao local onde o paciente fez a solicitação do medicamento, isto é, seu município de residência. As informações do peso do paciente em épocas distintas do tratamento (semanas), servem para detectar possíveis ajustes das doses do interferon peguilado alfa 2b, que é administrado por ajuste do peso corporal dos pacientes.

O bloco 2 de informações (Figura 5) contém as informações dos exames específicos de biologia molecular (testes qualitativos, testes quantitativos e genotipagem) e as biópsias hepáticas.

Exames de Biologia Molecular e Biopsias	
Biópsia hepática antes do tratamento. Data: ____/____/____	
Seguro Saúde: () SUS () Convênio () Particular () Não consta	
Fibrose: () F0 () F1 () F2 () F3 () F4	
Atividade: () A0 () A1 () A2 () A3	
Outros:	
Genotipagem: () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 Subtipo () a () b () Não consta	
Data: ____/____/____ () SUS () Convênio () Particular () Não consta	
Teste Qualitativo: _____ Data: ____/____/____	
() SUS () Convênio () Particular () Não consta	
Teste Qualitativo: _____ Data: ____/____/____	
() SUS () Convênio () Particular () Não consta	
Teste Qualitativo: _____ Data: ____/____/____	
() SUS () Convênio () Particular () Não consta	
Teste Quantitativo: _____ cópias/mL. Data: ____/____/____	
() SUS () Convênio () Particular () Não consta	

FIGURA 5 - Formulário de coleta de dados. Bloco 2 de informações exames de biologia molecular e biópsia

A construção da ficha não contemplou os laudos de biópsia expressos pela nomenclatura recomendada pela Sociedade Brasileira de Hepatologia, sendo assim, essas informações foram registradas no campo “Outros”. Nos demais exames, as diferentes nomenclaturas para os testes qualitativos foram duplamente conferidas. Somente foram registrados os exames confirmatórios por biologia molecular.

O bloco 3 de informações buscou os dados a respeito da evolução laboratorial antes (para solicitação de medicamentos) e durante o tratamento (Figura 6).

Exame\Data						
Tempo de protombina (segundos)						
Bilirrubina total (mg/dL)						
Bilirrubina direta (mg/dL)						
Bilirrubina indireta (MG/dL)						
Albumina (g/dL)						
Ácido Úrico (mg/dL)						
Glicemia de jejum (MG/dL)						
ALT (u/L)						
AST(u/L)						
Hemoglobina (g/dL)						
VCM (fL)						
Leucócitos (cél/mm3)						
Neutrófilos (%)						
Linfócitos (%)						
Contagem de Plaquetas						
Creatinina (mg/dL)						
TSH (µUI/mL)						
Beta-HCG (mUI/mL)						
Anti HIV						
HBsAg						

FIGURA 6 - Formulário de coleta de dados. Bloco 3 de informações – exames laboratoriais

Estes dados foram coletados e armazenados no banco de dados, mas somente as variáveis Anti HIV, HBsAg e ALT iniciais foram analisadas neste trabalho. As demais variáveis no momento de análise foram consideradas potenciais causas de vieses, pois os pacientes realizaram seus exames em diferentes laboratórios, que utilizam diferentes metodologias. Além disso, nem sempre os prontuários apresentavam os exames, pois muitas vezes os pacientes mostravam os exames aos profissionais do PAMMI/HNR e não os deixavam no Hospital. Quando a informação estava registrada na evolução, o dado foi recuperado.

O bloco 4 contém informações a respeito do tipo de interferon peguilado alfa utilizado (2a ou 2b) e de ribavirina. Também contam deste bloco a origem da prescrição médica e a forma de acesso ao tratamento (Figura 7).

Medicamentos	
<input type="checkbox"/>	interferon alfa 2a peguilado 80 µcg. Quantidade _____ ampolas/mês.
<input type="checkbox"/>	interferon alfa 2a peguilado 100 µcg. Quantidade _____ ampolas/mês.
<input type="checkbox"/>	interferon alfa 2a peguilado 120 µcg. Quantidade _____ ampolas/mês.
<input type="checkbox"/>	interferon alfa 2b peguilado 180 µcg. Quantidade _____ ampolas/mês.
<input type="checkbox"/>	interferon alfa 2a ou 2b 3.000.000 UI. Quantidade _____ ampolas/mês.
<input type="checkbox"/>	ribavirina 250mg. Quantidade _____ comprimidos/mês.
Prescrição médica: <input type="checkbox"/> SUS <input type="checkbox"/> Não SUS <input type="checkbox"/> Não consta	
Excepcional <input type="checkbox"/> Ação Judicial <input type="checkbox"/>	

FIGURA 7 - Formulário de coleta de dados. Bloco 4 de informações – medicamentos prescritos

O bloco 5 de informações contemplou as datas de retirada dos medicamentos (Figura 8).

Data de retirada dos medicamentos <input type="checkbox"/> Não consta					
Data	Interferon	Ribavirina	Data	Interferon	Ribavirina

FIGURA 8 - Formulário de coleta de dados. Bloco 5 de informações – Retirada dos medicamentos

Considerando que interferon peguilado alfa é aplicado semanalmente e fica retido no Hospital Nereu Ramos, a coluna para registro deste medicamento sempre foi preenchida pelo número 4. Já a coluna de ribavirina era preenchida para verificar

possíveis mudanças de doses (diminuição ou aumento da quantidade) e as datas de retirada para avaliar possíveis faltas do medicamento.

Nos blocos 6 e 7 foram recuperadas as informações registradas nos prontuários no primeiro dia do tratamento (Figuras 9 e 10). Intercorrências durante o tratamento foram incluídas no bloco de efeitos colaterais.

Outras doenças:

FIGURA 9 - Formulário de coleta de dados. Bloco 6 de informações - Outras doenças relatadas na primeira consulta

Medicamentos em uso no início do tratamento

FIGURA 10 - Formulário de coleta de dados. Bloco 7 de informações: Medicamentos em uso no início do tratamento

O bloco 8 de informações buscou dados sobre internações hospitalares (Figura 11).

Internações durante tratamento (<input type="checkbox"/>) Sim (<input type="checkbox"/>) Não
Número de internações:
Motivo da Internação:
Tempo da internação:

FIGURA 11 - Formulário de coleta de dados. Bloco 8 de informações: Internações hospitalares durante o tratamento

As informações referentes à internação hospitalar foram recuperadas somente dos pacientes internados no Hospital Nereu Ramos; considerando-se o perfil de

atendimento deste hospital, a totalidade dos pacientes internados no hospital era co-infectada com HIV.

O bloco 9 trata dos dados sobre a situação laboral (Figura 12).

Profissão :		
() Ativa	() Inativo	() Recebe Benefício
Se recebe benefício, qual o tempo?		

FIGURA 12 - Formulário de coleta de dados. Bloco 9 de informações – Dados profissionais

As informações sobre a profissão dos pacientes foi recuperada da entrevista inicial; demais informações (se o paciente trabalhava ou não durante o tratamento e se recebia benefícios) não puderam ser obtidas nos prontuários.

O bloco 10 buscou dados sobre a via de exposição ao vírus da hepatite C.

Via de exposição:

FIGURA 13 - Formulário de coleta de dados. Bloco 10 de informações – Via de exposição

A informação sobre via de exposição foi extraída da primeira entrevista. O paciente atribui o fator de risco a que esteve exposto e o profissional que conduziu a entrevista fez o registro no prontuário.

O bloco 11 buscou dados sobre tratamentos anteriores (Figura 14). Até setembro de 2007 o Protocolo Clínico não contemplava essa possibilidade pelo Componente de Medicamentos Excepcionais. A informação foi recuperada também da entrevista inicial.

Retratamento: () Sim () Não
Se Sim, qual?

FIGURA 14 - Formulário de coleta de dados. Bloco 11 de informações – Retratamento

Nos blocos 12 e 13 foram registradas as informações sobre os efeitos colaterais hematológicos, o uso de medicamentos recomendados no Protocolo Clínico do Ministério da Saúde para reversão destes efeitos ou a necessidade de transfusão de

sangue (Figuras 15 e 16). Considerou-se somente anemia e neutropenia, quando existia relato médico com confirmação clínica.

Anemia	Sim ()	Não ()
Neutropenia	Sim ()	Não ()
Plaquetopenia	Sim ()	Não ()
Eritropoetina	Sim ()	Não ()
Filgrastima	Sim ()	Não ()

FIGURA 15 - Formulário de coleta de dados. Bloco 12 de informações: Efeitos colaterais hematológicos e tratamento medicamentoso

Transfusões de sangue durante tratamento: () Sim () Não Se SIM, quantas vezes?

FIGURA 16 - Formulário de coleta de dados. Bloco 13 de informações: Efeitos colaterais hematológicos e transfusão sanguínea

No bloco 14 foram apontadas informações sobre outros efeitos colaterais.

Efeito Colateral	1ª – 12ª sem.	13ª – 24ª sem.	25ª – 36ª sem.	37ª – 48ª sem.
Mialgia				
Artralgia				
Febre				
Astenia				
Depressão				
Irritabilidade				
Insônia				
Cefaléia				
Rash facial				
Pele seca e prurido				
Alopecia				
Reação local				
Emagrecimento				
Orientação espaço				

FIGURA 17 - Formulário de coleta de dados. Bloco 14 de informações – Outros efeitos colaterais

A coleta de dados foi realizada no período de novembro de 2007 até fevereiro de 2008, pelo mestrando e por uma acadêmica do curso de Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina.

Os dados obtidos foram digitados duplamente (pelo mestrando e por uma acadêmica de Farmácia da UFSC) num banco de dados construído no programa Epi data 3.1 e, posteriormente, analisados no programa Epiinfo, versão 3.5.1. Para fins de cálculo da taxa de resposta viral sustentada, foi criada uma estimativa da proporção entre os pacientes com resposta viral sustentada (RVS) e o tamanho da amostra.

$$P(RVS) = \#RVS / \#Amostra \text{ (onde, } \# = \text{ cardinalidade).}$$

Pela definição das probabilidades condicionais determina-se:

$$P(RVS) = P(RVS | RFT) * P(RFT | Vivos) * P(Vivos | CT) * P(CT)$$

Onde,

- CT = pacientes que concluíram tratamento
- Vivos = pacientes que permaneceram vivos
- RFT = pacientes que tiveram resposta positiva ao final do tratamento
- RVS = pacientes que permaneceram com RNA-HCV negativo 6 meses após final do tratamento

Desta forma, as proporções se estendem para os não localizados e os pacientes que não possuíam os exames.

As distribuições da freqüência das diversas variáveis demográficas e clínicas, dos possíveis fatores de risco, e de associação à resposta viral sustentada foram investigadas utilizando-se o teste do Qui-quadrado, sendo considerado $P < 0.05$ como estatisticamente significativo.

4. RESULTADOS

4.1 PERFIL DOS PACIENTES

A faixa etária variou entre 21 e 71 anos (mediana de idade de 50 anos, DP=13), sendo 150 (80%) com idade entre 40 e 60 anos. Em relação ao gênero, 131 (69,4%) eram homens e 57 (30,6%) mulheres. A distribuição de raça/cor foi 181 (96,2%) brancos e sete negros (3,8%). 115 (61%) pacientes eram procedentes de Florianópolis, 29 (15,4%) de São José, 10 (5,3%) de Tijucas e 7 (3,7%) residem em outros municípios da região da Grande Florianópolis.

Para 155 pacientes foram revistos os possíveis fatores de risco para aquisição do VHC, identificados em 118 (76,1%), conforme apresentado na Tabela 5. A transfusão de sangue e derivados foi a principal via de exposição (31,6%) e em 37 casos (23,9%) os pacientes desconheciam os fatores de risco.

TABELA 5 - Via de exposição atribuída pelos pacientes portadores de hepatite viral C crônica atendidos no PAMMI/HNR

Fator de risco (via de exposição)	Frequência
Transfusão de sangue	49
Uso de droga injetável	41
Relação Sexual	9
Agulhas e/ ou seringas reutilizáveis	8
Procedimento cirúrgico	6
Exposição Ocupacional	5
Desconhecida	37
Não recuperada	33
Total	188

Em 138 (73,4%) dos prontuários obteve-se informações a respeito da atividade profissional dos pacientes. Em 50 prontuários essa informação não foi recuperada (Tabela 6).

TABELA 6 – Profissões dos pacientes portadores de hepatite viral C crônica, atendidos no PAMMI/HNR

Profissão	Frequência
Atividades no comércio	31
Funcionário público	17
Professor	10
Profissional da saúde	10
Do lar	9
Estudante	2
Agricultor	2
Desempregado	1
Massoterapeuta	1
Aposentado	1
Outros	54
Não recuperada	50
Total	138

Em relação à fonte do custeio dos exames, a Tabela 7 mostra um padrão diferenciado para os exames de genotipagem e PCR qualitativo em relação ao PCR quantitativo e biópsia.

TABELA 7 - Fonte de custeio dos exames iniciais dos pacientes portadores de hepatite viral C crônica atendidos no PAMMI/HNR (biologia molecular e biópsias hepáticas)

Seguro Saúde / Exame	Genotipagem N= 126	PCR- Qualitativo N= 121	PCR- Quantitativo N= 67	Biópsia N= 128
SUS	51%	58%	34,9%	35%
Não SUS	35%	35%	62,9%	50%
Não consta	14%	7%	2,2%	15%

4.2 DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DOS PACIENTES

O exame de RNA-VHC qualitativo, considerado confirmatório de diagnóstico de HCV foi encontrado em 121(64,3%) prontuários. Sendo que destes, 4(3%) possuíam resultado negativo (ou não detectado) para HCV. A informação deste exame não foi recuperada em 67 prontuários. Destes, 44 são pacientes que recebem os medicamentos via ação judicial. Nesta modalidade o serviço não recebe exames do paciente, apenas uma nota de entrega e um atestado do médico solicitante, autorizando o início do tratamento.

O exame de RNA-VHC quantitativo (carga viral) foi recuperado em 67 (35,6%) prontuários, e a média de carga viral desses pacientes foi de 1.480.315 cópias/ml, sendo 7.766.547 cópias/ml o maior valor e 13.685 cópias/ml o menor valor.

Em 82 prontuários encontrou-se o registro de ALT, considerada basal, e a média entre os pacientes foi de 105 UI/ml, sendo o menor valor de 12 UI/ml e o maior valor de 349 UI/ml. Para 66 pacientes os valores da enzima estavam acima da normalidade.

Foram recuperados dados de 128 biópsias, sendo que em 62 delas os resultados foram expressos de acordo com a Classificação de Metavir e em 66 biópsias os resultados foram expressos de acordo com a Classificação da Sociedade Brasileira de Hepatologia (Quadros 4 e 5).

Atividade/Fibrose	F0	F1	F2	F3	F4
A0	0	1	1	0	0
A1	1	4	4	2	0
A2	0	2	30	2	0
A3	0	0	2	2	11

QUADRO 4 – Biópsias apresentadas pelos pacientes portadores de hepatite viral C crônica atendidos no PAMMI/HNR segundo classificação de Metavir (o Protocolo Clínico contempla pacientes com grau igual ou maior que A2F2 para inclusão no Componente de Dispensação Excepcional)

Parâmetro/ Escore	0	1	2	3	4
Alteração estrutural	2	13	21	19	11
Infiltrado inflamatório portal		14	44	8	
Atividade Peri-portal	2	14	27	23	
Atividade parenquimatosa		43	23		

QUADRO 5 - Biópsias apresentadas pelos pacientes portadores de hepatite viral C crônica atendidos no PAMMI/HNR segundo classificação da Sociedade Brasileira de Hepatologia.
(O Protocolo Clínico contempla pacientes com escores igual ou maior que 2 para inclusão no Componente de Dispensação Excepcional)

Para facilitar a análise das biópsias, a Tabela 8 expressa o estado de fibrose das 128 biópsias encontradas.

TABELA 8 – Grau de fibrose das biópsias encontradas nos prontuários dos pacientes portadores de hepatite viral C crônica atendidos no PAMMI/HNR, segundo as classificações de Metavir e da Sociedade Brasileira de Hepatologia

Fibrose	Frequência (%)
Leve	23(17)
Moderada	58(45,3)
Grave	47(37,7)

Em 81 prontuários foi possível recuperar as informações a respeito das comorbidades dos pacientes (Tabela 9).

TABELA 9 – Co-morbidades relatadas no início do tratamento pelos pacientes portadores de hepatite viral C crônica atendidos no PAMMI/HNR

Co-morbidade	Frequência
Co-Infecção pelo HIV	51
Hipertensão	24
Diabetes	14
Depressão	6
Hepatite B	4
Insuficiência Renal	2
Não recuperada	107

Em 126 (67%) prontuários foi recuperada a informação sobre a genotipagem do VHC, sendo 112 pacientes (89%) portadores do genótipo 1 (Tabela 10). Em 62 (33%) prontuários não foi encontrado o exame, nem o relato do tipo de genótipo.

TABELA 10 – Frequência dos diferentes genótipos dos pacientes portadores de hepatite viral C crônica atendidos no PAMMI/HNR

Tipo de Genótipo	Frequência
Genótipo 1 ^a	39
Genótipo 1b	10
Genótipo 1 sem subtipo	63
Genótipo 2	7
Genótipo 3	2
Genótipo 4	3
Genótipo 5	2
Não recuperada	62

A Tabela 11 mostra a evolução do peso dos pacientes durante o tratamento, considerando o tempo de tratamento em semanas.

TABELA 11 – Evolução do peso dos pacientes portadores de hepatite viral C crônica atendidos no PAMMI/HNR durante o tratamento

Tempo (semanas)	Peso (Kg)	DP
1 ^a - 12 ^a n=167	74,1	14,5
13 ^a - 24 ^a n= 63	72,1	14,3
25 ^a - 36 ^a n=38	70,23	13,58
27 ^a - 48 ^a n=23	70,5	13,47

4.3 DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DOS PACIENTES

4.3.1 Tipos de tratamentos farmacológicos

Entre os 188 pacientes estudados, 139 receberam os medicamentos interferon peguilado alfa e ribavirina pelo Programa de Medicamentos Excepcionais da SES/SC e 49 pacientes receberam por meio de ação judicial, sendo 45 contra o Estado de Santa Catarina e 4 contra a União.

Os medicamentos prescritos, atendidos e aplicados no PAMMI/HNR no período analisado podem ser visualizados na Tabela 12.

TABELA 12 - Frequência das diferentes apresentações de interferon peguilado alfa prescritas aos pacientes portadores de hepatite viral C crônica atendidos no PAMMI/HNR

Medicamento	Frequência de prescrição (%)
Interferon peguilado alfa 2ª 180 mcg	143 (76)
Interferon peguilado alfa 2b 120 mcg	3 (1,6)
Interferon peguilado alfa 2b 100 mcg	16 (8,5)
Interferon peguilado alfa 2b 80 mcg	26 (13,9)
Total	188 (100)

Em relação às prescrições solicitando o tratamento, 84 (46,2%), foram em receituários de consultórios particulares ou de planos de saúde e 70 (38,5%) eram oriundas de receituários do SUS. Em 28 (15,4%) dos prontuários não foi possível recuperar a informação. 27 médicos foram os prescritores dos medicamentos interferon peguilado alfa e ribavirina, com predominância de gastroenterologistas (44%) e infectologistas (33%).

Em relação ao retratamento, esta informação foi recuperada de 161 prontuários. 33(20%) pacientes foram tratados previamente, sendo 31(93,9%) com interferon alfa recombinante mais ribavirina, 1 paciente havia sido submetido ao tratamento com interferon peguilado alfa 80 mcg mais ribavirina e para 1 paciente não foi possível recuperar qual havia sido o tratamento anterior.

Em 121 prontuários foi recuperada a informação sobre o uso de outros medicamentos no início de tratamento da hepatite viral C crônica. A Tabela 13

mostra os tipos e a frequência dos medicamentos que os pacientes atendidos, usavam no primeiro dia do tratamento. 82 pacientes não estavam utilizando nenhum medicamento. Em 67 prontuários não havia registro do uso ou não de outros medicamentos.

TABELA 13 - Tipo e frequência de medicamentos utilizados pelos pacientes atendidos no PAMMI/HNR no início do tratamento (N=121)

Medicamento	Frequência
Terapia antirretroviral potente	22
Propiltiuracil	5
Atenolol	4
Captopril	3
Fluoxetina	2
Sertralina	1

4.3.2 Efeitos colaterais durante o tratamento

Os efeitos colaterais mais freqüentes do tratamento associado entre interferon peguilado alfa (2a ou 2b) e ribavirina podem ser observados no Quadro 6.

Efeito colateral	1ª- 12ª semana	13ª-24ª semana	25ª-36ª semana	37ª- 48ªsemana
Mialgia	36	22	17	8
Febre	36	13	4	3
Astenia	26	18	8	7
Depressão	14	9	5	5
Irritabilidade	24	15	11	7
Cefaléia	30	17	16	9
Pele seca e Prurido	12	15	10	8
Alopecia	2	3	5	3

QUADRO 6 - Efeitos colaterais mais freqüentes no tratamento. Informação recuperada em 79 prontuários dos pacientes portadores de hepatite viral C crônica atendidos no PAMMI/HNR. Nos demais não havia registro, sendo assim não foi possível recuperar

Dos pacientes atendidos no PAMMI/HNR, 49 apresentaram registro de diagnóstico clínico de anemia, 21 de neutropenia e 7 de plaquetopenia. Para resolução das complicações hematológicas, devem ser usados, conforme recomendação da Portaria SVS/MS nº 34 de 27 de setembro de 2007, os medicamentos: eritropoetina recombinante humana e filgrastima. No que se refere ao uso destes medicamentos, a Tabela 14 mostra a frequência de uso. Dos 49 pacientes com registro de anemia, 6 (4,2%) pacientes atendidos no PAMMI/HNR necessitaram de transfusões de sangue durante o tratamento pois a hemoglobina ficou abaixo de 8 g/dL.

TABELA 14 – Frequência de uso de eritropoetina e filgrastima pelos pacientes portadores de hepatite viral C crônica atendidos no PAMMI/HNR

Uso /Frequência	Eritropoetina	Filgrastima
Sim	11	4
Não	177	184
Total	188	188

Em 18 (10%) dos 188 prontuários, foram encontrados dados referentes à internação no Hospital Nereu Ramos. As causas das internações para 9 (50%) pacientes estavam relacionadas às alterações hematológicas (anemia, leucopenia e/ou plaquetopenia). Para 5 (27,7%) pacientes, a causa da internação foi descompensação hepática. Para 4 (23,3%), a causa da internação foi complicação pelo HIV. Em um prontuário havia registro de internação no Hospital de Caridade, e o paciente retirava os medicamentos no PAMMI/HNR. Considerando essa possibilidade, não existiam registros em outros prontuários.

4.3.3 Resposta viral ao tratamento

A Figura 18 representa graficamente a resposta viral dos pacientes ao tratamento.

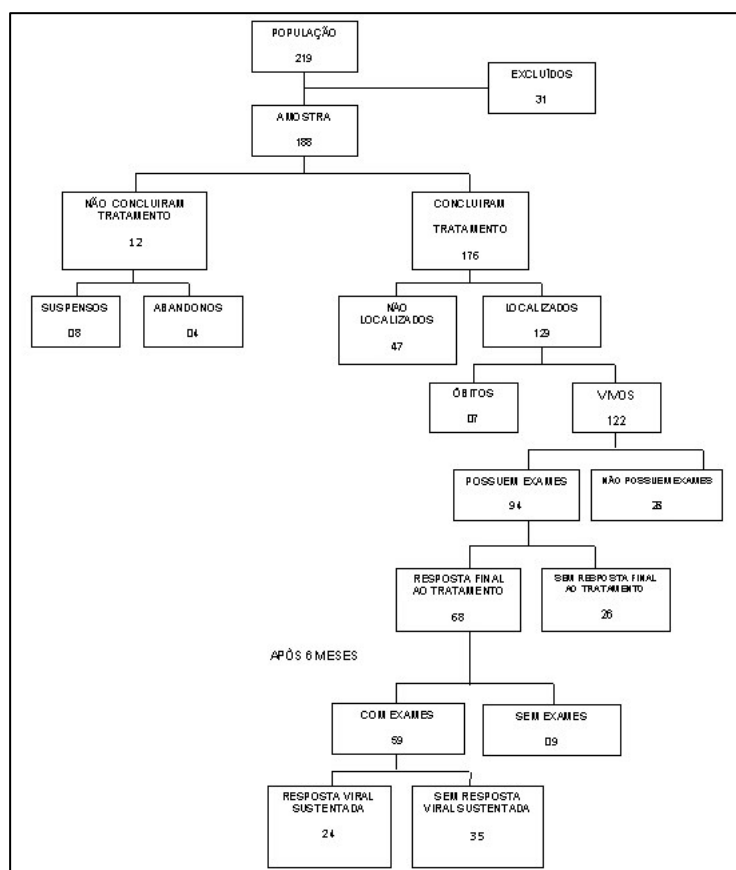


FIGURA 18 – Acompanhamento dos resultados tratamentos realizados no PAMMI/HNR

A Tabela 15 mostra a associação entre os fatores preditivos de tratamento, entre o grupo que obteve resposta viral sustentada e o grupo que não obteve.

TABELA 15 – Fatores preditores de tratamento associados à resposta viral sustentada nos pacientes portadores de hepatite viral C crônica atendidos no PAMMI/HNR

Variável	RVS	SEM RVS	P
Sexo			
Feminino	10	5	
Masculino	14	30	0,017*
Idade			
≤ 40 anos	6	2	
≥ 40 anos	18	33	0.033*
Genótipo			
1	18	28	0.648
Não 1	6	7	
Atividade			
Mínima/Leve	17	16	
Moderada/Grave	7	11	0,387
Fibrose			
Sem fibrose	19	16	
Pontes/ Cirrose	6	11	0,275
Carga Viral			
Baixa	3	12	
Intermediária	1	2	
Alta	3	13	**
Resposta Viral Precoce			
Sim	1	6	
Não	0	6	***

* P valor $\leq 0,01$

** Não foi possível aplicação do teste qui-quadrado

*** Não foi possível recuperar exame

As taxas de resposta dos tratamentos no PAMMI/HNR foram estimadas conforme a teoria das probabilidades condicionais. Foi encontrado um valor de 26% de resposta viral sustentada, com limite superior de 57% e limite inferior de 12,8%. Isto supõe que as proporções se estendem para os não localizados e os sem exames. A determinação dos limites inferior e superior da proporção entre RVS e tamanho da amostra, supondo para todos os pacientes que não têm exames de RNA-VHC qualitativo positivo ou negativo mostra os limites (máximo e mínimo de resposta viral sustentada).

5. DISCUSSÃO

As características demográficas dos pacientes tratados no PAMMI/HNR são semelhantes as de outros estudos nacionais que avaliaram a eficácia do interferon alfa convencional em Minas Gerais e no Rio Grande do Sul (SOUZA et al., 2004; ALVES et al., 2003). A maioria dos pacientes situa-se na faixa etária de 40 a 60 anos, os homens são a maioria dos infectados e a raça branca é a mais prevalente. As variáveis sexo, idade, peso e raça são consideradas preditoras da resposta viral sustentada (KAU; VERMEHREM; SARRAZIN, 2008; BERG et al., 2003), sendo assim foram submetidas a análises de associação do grupo de pacientes em questão.

As vias de exposição encontradas nesta análise diferem daquelas encontradas no trabalho de Gonçalves e colaboradores (2008), que traçaram um panorama da hepatite C no Estado de Santa Catarina e em Florianópolis. Este trabalho utilizou como fonte de dados as notificações da Secretaria de Vigilância Epidemiológica de Santa Catarina, de 2002 a 2004, e relatou o uso de drogas injetáveis, contato sexual e a via transfusional como as vias de exposição mais comuns. O levantamento realizado junto aos prontuários do PAMMI/HNR detectou que hemotransfusões no passado são o maior fator de exposição, seguidas do uso de drogas injetáveis e do contato sexual. Os dados encontrados aqui são aqueles registrados na entrevista inicial do tratamento, quando o paciente, muitas vezes pode não revelar o verdadeiro fator de risco a que esteve exposto. O número de pacientes que desconhece a via de exposição também pode ser atribuído a esta situação.

A situação ocupacional dos pacientes é muito variada, por isso foi difícil correlacioná-la com a contaminação, exceto no caso dos profissionais de saúde, quando sabidamente a exposição ocupacional pode levar à contaminação.

Os dados encontrados, no que se refere ao custeio dos exames de biologia molecular (RNA-VHC qualitativo, quantitativo e genotipagem) e das biópsias hepáticas, mostram um padrão diferenciado entre os exames. Enquanto 35% dos pacientes tiveram os exames de genotipagem e PCR qualitativo custeados por eles mesmos ou por planos de saúde, esta situação subiu para 62% e 50%, nos exames

de PCR quantitativo e biópsia, respectivamente. Estes exames são exigidos para solicitação dos medicamentos tanto pelo Componente de Dispensação Excepcional quanto por ações judiciais e são considerados de alto custo, sendo que para os dois últimos, freqüentemente há uma fila de espera para a marcação do exame no SUS.

O teste quantitativo de RNA-VHC também é exigido para monitoramento na 12ª semana do tratamento como indicativo da resposta viral precoce e é feito pelo SUS no LACEN-SC. Quando contactados pelo mestrando ou pela acadêmica de Farmácia para solicitar os exames de resposta final ao tratamento e de resposta viral sustentada, muitos pacientes relataram que não os haviam realizado, pois não possuíam recursos financeiros para custeio destes. Nestes casos, os pacientes foram encaminhados ao PAMMI/HNR e tiveram seus exames solicitados através do Serviço. Sabe-se que o SUS cobre tais exames, mas por causas não identificadas nesse trabalho, cerca de 50% dos pacientes não os realizam nas unidades credenciadas. Para explicar tal fato, algumas suposições podem ser feitas: demora no agendamento dos exames, demora na emissão dos resultados (alguns laboratórios privados oferecem serviço mais rápido), desconhecimento das unidades que prestam esse serviço, e descrédito no SUS.

A carga viral (RNA-HCV quantitativo) e a enzima ALT dos pacientes avaliados são consideradas altas. Vieira e colaboradores (2007) classificaram carga viral baixa quando ela for < 600.000 UI/ml; alta, se > 800.000 UI/ml e intermediária se ≥ 600.000 UI/ml, e ≤ 800.000 UI/ml. Yamada e colaboradores (2008) avaliaram a resposta viral sustentada em pacientes com genótipo 1b e com carga viral elevada ($>1.000.000$ UI/ml) e relataram que a idade, o sexo e o peso dos pacientes têm maior relação com a resposta viral sustentada do que com a elevada carga viral detectada.

Em relação à enzima ALT, em apenas 66 pacientes foram encontrados valores elevados ao contrário de outros estudos, onde a maioria dos pacientes apresentava esta condição (MOTTA, 2005; SOUZA et al., 2004). Esta enzima é encontrada, principalmente, no citoplasma dos hepatócitos, quando há lesão ou destruição das células hepáticas, as mesmas liberam esta enzima para a circulação.

A co-infecção VHC-HIV apresenta variabilidade regional e está relacionada diretamente com a população estudada. 27% dos pacientes atendidos no PAMMI/HNR eram co-infectados com o HIV. Uma revisão aleatória de 587 prontuários no Hospital Nossa Senhora da Conceição em Porto Alegre, RS, determinou que a prevalência da co-infecção HIV-VHC era de 32% (TOVO et al., 2006). Em um estudo transversal realizado em Santos com pacientes portadores de HIV/AIDS, a prevalência de sorologia positiva para HCV foi 36,2% (SEGURADO et al., 2004). Em estudos internacionais a infecção pelo VHC em pessoas infectadas pelo HIV tem sido entre 25 e 30% (BOLLEPALLI et al., 2007; ALTER, 2006). Sendo assim, a frequência de co-infecção HIV/HCV nos pacientes do PAMMI/HNR é semelhante às descritas em estudos nacionais e internacionais.

O HBsAg foi positivo em 4/81 (4,9%) dos pacientes. Em um estudo retrospectivo, conduzido por Souza e colaboradores (2004) em Minas Gerais, a taxa de co-infecção HBV-HCV foi de 3,4%. Tovo e colaboradores (2006) revelaram que a co-infecção VHB e VHC foi observada em 7 (2,4%) pacientes, dentre os 296 pacientes que realizaram tanto o HBsAg, quanto o anti-VHC num grupo pacientes portadores do HIV.

O genótipo 1 foi o mais prevalente entre os pacientes atendidos. Contudo, considerando que no PAMMI/HNR não são atendidos pacientes que recebem alfa-interferon convencional, os pacientes infectados com vírus de genótipo diferente de 1, cadastrados no Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional, não fazem parte da amostra. No entanto, o genótipo 2 (7 pacientes) aparece de forma marcante na população estudada, o que sugere tratar-se de pacientes de demanda judicial. Além disso, parece haver um crescimento deste genótipo na região geográfica atendida pelo PAMMI/HNR. O genótipo 2 do HCV, segundo trabalho de Silini e colaboradores (1994), tem distribuição universal, apesar de aparecer com maior frequência em países como Japão e Estados Unidos. Sato e Bertolin (2006) realizaram um estudo retrospectivo dos resultados dos testes sorológicos e moleculares para detecção da infecção VHC em 4.288 pacientes atendidos pelo Laboratório de Ensino e Pesquisa em Análises Clínicas da Universidade Estadual de Maringá, PR, de janeiro de 2002 a dezembro de 2004, e encontraram maior frequência do genótipo 2 (10%). Outro trabalho, desenvolvido a partir da análise de 94 prontuários dos pacientes assistidos pelo Programa de Medicamentos de

Dispensação em Caráter Excepcional do Estado do Piauí, também constatou uma maior frequência do genótipo 1 (MOURÃO et al., 2008). Perone e colaboradores (2008) analisaram 788 amostras de pacientes com hepatite viral C crônica, atendidos nos Centros de Referência em Hepatites Virais de Belo Horizonte, MG, entre 2002 e 2006, e observaram uma alta prevalência do genótipo 1 (78,1%).

O peso corporal é um dos preditores de tratamento da hepatite viral C crônica, pois índices de massa corporal elevados estão associados com diminuição da resposta viral sustentada (POL; BOURLIERE, 2006). A perda de peso foi relatada em mais de 20% dos pacientes em tratamento (MANNS; WEDEMEYER; CORNBERG, 2006), sendo que a perda esperada situa-se entre 5 e 10% do peso inicial (PIERÓ et al., 2006). Assim, a perda de peso dentre os pacientes atendidos no PAMMI/HNR é compatível com a detectada em outros centros. A perda de peso pode estar relacionada com os efeitos colaterais da ribavirina tais como náuseas e boca seca, e aos quadros de astenia que modificam significativamente a vida dos pacientes.

Considerando o acesso aos medicamentos, a maioria dos pacientes (74%) obteve tratamento através do Componente de Dispensação Excepcional do Ministério da Saúde, gerenciado pela Diretoria de Assistência Farmacêutica (DIAF) da Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina. A inclusão no programa ocorre através de processo administrativo individual. Os processos são analisados seguindo orientações do Protocolo Clínico por uma Comissão de Gastroenterologia, devidamente nomeada pela DIAF. Os protocolos foram elaborados considerando uma tendência internacional do movimento denominado de Medicina Baseada em Evidências, onde a principal contribuição é fornecer parâmetros metodológicos para o uso judicioso das evidências atuais disponíveis na literatura para o melhor cuidado com os pacientes (POLANCZYK; RIBEIRO, 2005). A segunda via de obtenção dos medicamentos foi por meio de ações judiciais. Nos anos de 2003 e 2004 foram atendidos 103 processos no Estado. Das 195 solicitações que apresentavam como indicação o tratamento da hepatite C, 102 incluíam o interferon peguilado alfa e 90 a ribavirina. Em 103 processos, os pacientes eram portadores do VHC com genótipo 3, outra parte dos pacientes já havia realizado tratamento anterior com interferon alfa recombinante em monoterapia ou em combinação com ribavirina, sem resposta adequada, ou ainda não atendiam os critérios de inclusão, tal como histologia hepática, não indicativa de tratamento (PEREIRA, 2006). Anterior ao ano de 2007, o

Protocolo Clínico não permitia retratamento em nenhuma situação. Os demais critérios foram mantidos no Protocolo atual (BRASIL, 2007).

Com relação ao uso de outros medicamentos durante o tratamento, os dados mostraram que são indicações de acordo com as co-morbidades dos pacientes avaliados, alertando assim para condições pré-existentes como distúrbios da tireóide e depressão que podem ser agravados durante o tratamento com interferon peguilado alfa.

Entre os pacientes estudados, 76% fizeram uso do medicamento interferon peguilado alfa 2a - 180 mcg (nome comercial PEGASYS® fabricado pelo Laboratório Roche) e 24 % fizeram uso do interferon peguilado alfa 2b, nas suas diferentes apresentações 80, 100 ou 120 mcg (nome comercial PEGINTRON® fabricado pelo Laboratório Schering-Plough). O estudo IDEAL, o maior ensaio clínico conduzido para comparar as duas preparações, avaliou 3.070 pacientes portadores de genótipo 1 do VHC, virgens de tratamento, todos tratados por 48 semanas. Os pacientes foram divididos em três grupos (1) PegIntron® - 1,0 mcg/kg/semana associado à ribavirina (800-1.400 mg); (2) PegIntron ® - 1,5 mcg/kg/semana associado à ribavirina (800-1.200 mg); e (3) Pegasys® - 180 mcg/semana associado à ribavirina (1.200-1.400 mg). As taxas de cura foram, respectivamente, de 40%, 38% e 41%. Apesar dos vieses deste estudo, em relação às doses de ribavirina (os grupos que receberam PegIntron® receberam mais ribavirina e o estudo contava com suporte financeiro do Laboratório Schering-Plough), os autores concluíram que as taxas de resposta viral sustentada foram semelhantes. O estudo concluiu que não é importante comparar interferon, e sim considerar os preditores de tratamento, tais como resposta viral rápida e resposta viral precoce no seguimento do mesmo, além de ressaltar a importância da ribavirina no tratamento (MCHUTCHISON; SULKOWSKY, 2008).

Cerca de 20% dos pacientes atendidos no PAMMI/HNR já haviam se submetido ao tratamento com interferon alfa recombinante e ribavirina. Estudos brasileiros retrospectivos, que analisaram as taxas de resposta viral sustentada em pacientes submetidos ao tratamento com interferon alfa recombinante e ribavirina (ALVES et al., 2003; SOUZA et al., 2004 e ACRAS et al., 2004) apontaram que a eficácia deste esquema de tratamento foi de 32%, 26% e 32%, respectivamente, considerada

baixa. Sendo assim, os pacientes que não obtêm resposta viral sustentada buscam outras alternativas terapêuticas, incluindo o esquema com interferon peguilado alfa e ribavirina, hoje contemplado pelo Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Porém, não existem evidências robustas de que o retratamento seja a alternativa para a “cura” desses pacientes, pois poucos são os ensaios clínicos randomizados que avaliaram essa situação. Alguns deles, fomentados pela indústria, mostraram que o retratamento de pacientes considerados não respondedores ao esquema com interferon alfa recombinante e ribavirina ou interferon alfa em monoterapia ou, ainda, os recidivantes a qualquer dos esquemas anteriores, produz taxas de resposta viral sustentada entre 8 e 26% (TALIANI; BILIOTTI, 2007). Apenas 2 dos 33 pacientes submetidos ao retratamento no PAMMI/HNR obtiveram resposta viral sustentada, confirmando assim as evidências de que as taxas são ainda mais baixas em relação ao primeiro tratamento (JACOBSON et al., 2005).

Destaque para um paciente atendido no PAMMI/HNR, que foi submetido ao retratamento com interferon peguilado alfa, procedimento não contemplado no Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. A evidência mais robusta desta situação é um estudo internacional (REPEAT), multicêntrico e randomizado, que examinou o efeito das doses de indução do interferon peguilado alfa 2a, associado a um maior tempo de tratamento em pacientes que não responderam ao tratamento prévio com interferon peguilado alfa 2b mais ribavirina em 847 pacientes que receberam 72 semanas de interferon-peguilado alfa 2a e ribavirina, e tiveram resposta viral precoce à semana 12 em 13-16%, conforme o braço do estudo. Pacientes que receberam dose de indução de 360 mcg interferon peguilado alfa 2a e ribavirina tiveram as melhores respostas. O estudo mostra evidências de que esquemas alternativos a não respondedores não parece beneficiar os pacientes submetidos a tratamento mais prolongado, além de produzir eventos adversos ou anormalidades laboratoriais maiores nos tratamentos de longa duração (JENSEN; MARCELLIN, 2007).

Dos 188 pacientes, que iniciaram o tratamento, apenas 12 não concluíram, indicando um percentual elevado de conclusão. Um estudo retrospectivo, conduzido por Vieira e colaboradores, em 2007, encontrou taxa de 10% de abandono. Contudo, em relação à resposta viral sustentada chama a atenção a ausência de dados que possibilitem analisar a resolatividade de suas ações. A busca ativa pelos resultados

dos exames revelou que muitos pacientes não os haviam realizado para verificação da resposta final ao tratamento ou para a resposta viral sustentada. Considerando os pacientes que não realizaram os exames, que não foram localizados ou que abandonaram o tratamento, não foi possível obter informações de 88 pacientes, o que representa cerca de 47% da amostra.

Tendo em vista que este estudo é retrospectivo, a taxa de resposta viral sustentada, foi calculada pela teoria das probabilidades condicionais. Esta taxa nos pacientes atendidos no PAMMI/HNR foi de 26% situando-se abaixo das taxas encontradas na literatura.

Os principais ensaios clínicos randomizados para avaliar a eficácia do tratamento apontam taxas de RVS entre 40% e 60%. O Quadro 7 ilustra os resultados destes ensaios na evolução do tratamento da hepatite viral C crônica C.

Referências	n	Comparações	Taxas de RVS
ZEUZEM (2000)	531	Peginterferon alfa-2 a 180 mcg durante 48 semanas Interferon alfa-2a 6 MU 3X/semana durante 12 semanas, seguido de 3 MU 3x/ semana durante 36 semanas	69% 28%
MANNS (2001)	1530	Interferon alfa-2b (3 MU) + RBV Peginterferon alfa-2b 1.5 mcg/kg/semana + 800 mg/dia RBV Peginterferon alfa-2b 1.5 mcg/kg/semana durante 4 semanas após 0.5 mcg/kg/semana + RBV 1000-1200 mg/dia	54% 47% 47%
LINDSAY (2001)	1219	Interferon alfa-2b(3 MU) 3 x/ semana Peginterferon alfa-2b (0,5, 1,0, ou 1,5 mcg / kg) 1 x/semana durante 48 semanas	(18, 25 e 23%
FRIED (2002)	1121	Peginterferon alfa-2a + 1000 – 1200 mg de RBV Interferon alfa-2b (3 MU) 3 x semana + RBV Peginterferon alfa-2a em monoterapia + Placebo	46 % 36 % 21%
HADZIYANNIS (2004)	1311	Peginterferon-alfa 2a, 180 mcg/semana + RBV 800 mg/dia ou dose ajustada por peso 1000 -1200 mg/dia (24 semanas) Peginterferon-alfa 2a, 180 mcg/semana + RBV 800 mg/dia ou dose ajustada por peso 1000 -1200 mg/dia (48 semanas)	48% 63%

QUADRO 7 – Principais ensaios clínicos para avaliação de efetividade do tratamento com interferon peguilado alfa e ribavirina

Ainda referente aos resultados dos tratamentos, situações importantes foram observadas. Quando do cálculo da significância estatística entre os preditores de tratamento do grupo de pacientes que obteve resposta viral sustentada e o que não obteve, apenas os fatores idade e sexo, tiveram significância estatística ($p < 0,05$).

Os dados revelaram, ainda, que muitos pacientes não realizaram o exame na 12ª semana e que não foram encontrados dados sobre resposta viral precoce. Mesmo

assim, os pacientes concluíram os tratamentos, gerando dúvidas se estes pacientes seriam os que apresentam quadros de *breakthrough*, isto é, RNA-VHC ao término do tratamento, ou durante, após ter sido considerado indetectável ou foram tratados, mesmo sem chances de resposta. A falta de exames nos prontuários, tanto de diagnóstico, quanto de acompanhamento do tratamento, revela falhas significantes no ciclo dos medicamentos, desde o fornecimento até ao seu uso.

Em 79 prontuários, foi encontrado, pelo menos, um relato de efeitos colaterais, sendo os mais freqüentes mialgia e febre, astenia, depressão, irritabilidade, cefaléia, pele seca com prurido e alopecia, respectivamente. Dan e colaboradores (2006) avaliaram o curso de tempo do aparecimento dos efeitos colaterais, e observaram diminuição da intensidade ou da incidência de fadiga, depressão e sintomas gripais, a partir do 4º mês de tratamento, tendência essa seguida pelos pacientes analisados neste trabalho.

Os efeitos colaterais relatados neste estudo são os mesmos encontrados em outros trabalhos, que avaliaram a segurança do tratamento com interferon peguilado alfa mais ribavirina. Fried (2002) descreveu que o tratamento produzia síndrome semelhante à da gripe, anormalidades sanguíneas e sintomas neuropsiquiátricos que podiam ser tão intensos, a ponto de ser necessário diminuir as doses do interferon peguilado alfa, da ribavirina ou de ambos. Esta estratégia de diminuir as doses poderia estar associada à diminuição da resposta viral sustentada. Antonini e colaboradores (2008) avaliaram a incidência de neutropenia e infecção em pacientes tratados com interferon peguilado alfa 2a ou 2b mais ribavirina. A neutropenia foi observada em 17% dos pacientes. Ocorreram infecções em 23% da população tratada e 4 pacientes necessitaram de internação.

Nos pacientes atendidos no PAMMI/HNR, a taxa de neutropenia foi de 11%, abaixo da descrita na literatura. A relação entre o tratamento com eritropoetina e filgrastima e a resposta viral sustentada não é descrita na literatura, porém, esses dois medicamentos atuam como “coadjuvantes”, fazendo com que os pacientes suportem o tratamento e diminua o impacto do mesmo na qualidade de vida.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo procurou traçar um perfil dos tratamentos de pacientes portadores de hepatite C crônica, realizados no Pólo de Aplicação e Monitoramento de Medicamentos Injetáveis do Hospital Nereu Ramos, no período de 2005 a 2008. Trata-se de uma análise retrospectiva dos resultados encontrados numa coorte de pacientes que receberam interferon peguilado alfa 2a ou 2b e ribavirina, por meio do Componente de Medicamentos Excepcionais ou por via judicial.

O estudo envolveu pacientes de diferentes municípios da Grande Florianópolis, atendidos tanto na rede pública de serviços de saúde como na rede privada. As biópsias e os exames laboratoriais foram realizados em diferentes laboratórios, possivelmente empregando diferentes metodologias. Não foi realizada a padronização da ribavirina fornecida aos pacientes durante o tratamento, e a mesma pode ser oriunda de diferentes fornecedores, pois a SES/SC a adquire por processos licitatórios. Além disso, o estudo revelou uma perda significativa de possibilidade de dados sobre a resolutividade das ações, pois para cerca de 47% dos pacientes, não foi possível obter dados sobre a resposta viral sustentada.

Os dados encontrados refletem problemas na assistência aos pacientes, onde muitas vezes os serviços são insuficientes, desde infra-estrutura até recursos humanos. Em ensaios clínicos, os pacientes são selecionados por meio de critérios rigorosos de inclusão, possuem atendimento padronizado e, muitas vezes, são acompanhados de forma diferenciada. Sendo assim, esperar-se-ia uma taxa de resposta viral sustentada inferior aos dados da literatura. Contudo, 26% comparados com os do estudo retrospectivo de Vieira e colaboradores (2007), que obtiveram uma taxa de 38% de resposta viral sustentada para pacientes com genótipo 1.

Os dados obtidos podem gerar medidas mais rígidas por parte do Estado na busca de informações pelos resultados dos tratamentos, principalmente no que diz respeito aos medicamentos de alto custo. Conclui-se também que as dificuldades enfrentadas pelos serviços públicos de saúde são extensiva ao PAMMI/HNR, pois mesmo sendo uma unidade de referência, por motivos de falta de recursos humanos e até de estrutura física, não conseguiu-se acompanhar os pacientes durante os seis

meses após o término do tratamento, como recomendado pelo Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, revelando assim que os modelos teóricos sugeridos nem sempre são passíveis de execução. Estudos recentes têm apontado para a possibilidade do ressurgimento da infecção cinco anos após a obtenção da resposta viral sustentada (LANG, 2007), pois resultados de alguns estudos sugerem que, em pacientes com RVS após o tratamento, pequenas quantidades de VHC-RNA podem persistir no fígado ou macrófagos e linfócitos por até 9 anos (RADKOWSKI et al., 2005).

Assim, é fundamental que se reflita sobre a adequada estruturação dos serviços de saúde para a realização das atividades de assistência farmacêutica em sua plenitude. A disponibilidade de medicamentos, por si só, não garante a resolutividade das ações de saúde. Devido à importância sanitária da hepatite C, considerada uma doença de notificação compulsória, é imprescindível que o Estado tenha condições de prestar a assistência necessária, mas que também acompanhe e mantenha o registro sobre os resultados dos tratamentos. O monitoramento dos tratamentos é fundamental para o planejamento de políticas públicas de saúde, pois os pacientes que não obtiveram resposta viral sustentada são potenciais candidatos a transplante de fígado e mesmo os pacientes que obtiveram resposta viral sustentada poderão ter recidivas.

REFERÊNCIAS

ACRAS, R. N.; PEDROSO, M. L. A.; CAUM, L. C.; PISANI, J.; AMARANTE, H. M. B. S & CARMES E. R. A taxa de resposta sustentada da hepatite C crônica ao tratamento com os diversos interferons-alfa e ribavirinas distribuídos pelo governo brasileiro é semelhante à da literatura mundial. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 41, n. 1, p. 3-9, 2004.

ALTER, M. J. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. **Journal of Hepatology**, Milan, v. 44, p. 6-9, 2006.

ALVES, A. V.; AZEVEDO, A. P. C.; PERIN, C.; RAMOS, G. Z.; BRANDÃO, A. B. M.; MATTOS, A. A.; ALMEIDA, P. R. L. Interferon-alpha and ribavirin therapy on chronic hepatitis C virus infection: the experience of Rio Grande do Sul State Health Department, Brazil. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 40, n. 4, p. 227-231, 2003.

ANTONINI, M. G.; BABUDIERI, S.; MAIDA, I.; BAIGUERA, C.; ZANINI, B.; FENU, L.; DETTORI, G.; MANNO, D.; MURA, M. S.; CAROSI, G.; PUOTI, M. Incidence of neutropenia and infections during combination treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin. **Infection**, Heidelberg, v. 36, n.3, p.250-255. 2008.

BERG, T.; SARRAZIN, C.; HERRMANN, E.; HINRICHSSEN, H.; GERLACH, T.; ZACHOVAL, R.; WIEDENMANN, B.; HOPF, U.; ZEUZEM, S. Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. **Hepatology**, Bethesda, v. 37, n. 3, p. 600-609, 2003.

BITTENCOURT, P. L.; SILVA, R .C. S. M. A.; PESSOA, M. G.; MARRONI, C. A. Resultado do inquérito nacional sobre condutas no acompanhamento e no tratamento da recorrência da hepatite C em portadores de vírus C submetidos a transplante de fígado. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 44, n. 1, p.78-84, 2007.

BOLLEPALLI, S.; MATHIESON, K.; BAY, C.; HILLIER, A.; POST, J.; VAN THIEL, D. H.; NADIR, A. Prevalence of risk factors for hepatitis C virus in HIV-infected and HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. **Sexually Transmitted Diseases**. Atlanta, v. 34, n.6, p. 367-370, 2006.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAUDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. Portaria SCTIE nº 34, de 28 de setembro de 2007. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas –

Hepatite Viral C. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 08 out. 2007. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=2851>. Acesso em: 22 mar. 2009.

_____. Secretaria de Vigilância em Saúde. **A, B, C, D, E de Hepatites para Comunicadores**. Série F. Comunicação e educação em saúde. Brasília/DF, 2005.

DAN, A. A.; MARTIN, L. M.; CRONE, C.; ONG JP, FARMER, D. W.; WISE, T.; ROBBINS, S. C.; YOUNOSSI, Z. M. Depression, anemia and health-related quality of life in chronic hepatitis C. **Journal of Hepatology**, Milan, v.3, n.44, p. 491-498, 2006.

FRIED, M. W.; SHIFFMAN, M. L.; REDDY, K. R.; SMITH, C.; MARINOS, G.; GONÇALES, F. L. J.; HÄUSSINGER, D.; DIAGO, M.; CAROSI, G.; DHUMEAUX, D.; CRAXI, A.; LIN, A.; HOFFMAN, J.; YU, J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. **The New England Journal of Medicine**, London, v. 347, n.13, p.975-982, 2002.

GONÇALVES, S.; DAMINELLI, E. N.; SPADA, C.; HAAS, P. Panorama da Hepatite C no estado de Santa Catarina e na cidade de Florianópolis. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Rio de Janeiro, v. 40, n.1, p. 57-60, 2008.

HADZIYANNIS, S. J.; SETTE, H. J.; MORGAN, T. R.; BALAN, V.; DIAGO, M.; MARCELLIN, P.; RAMADORI, G.; BODENHEIMER, H. J.; BERNSTEIN, D.; RIZZETTO, M.; ZEUZEM, S.; POCKROS, P. J.; LIN, A.; ACKRILL, A. M. Peginterferon-alpha 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 140, n.5, p. 346-355, 2004.

HOOFNAGLE, J. H.; LAU, D. Chronic Viral Hepatitis - Benefits of Current Therapies. **The New England Journal of Medicine**, London, v.334, p. 1470-1471, 1996.

JACOBSON, I. M.; GONZALEZ, S. A.; AHMED, F.; LEBOVICS, E.; MIN, A. D.; BODENHEIMER, H. C. J.; ESPOSITO, S. P.; BROWN, R. S. J.; BRÄU, N.; KLION, F. M.; TOBIAS, H.; BINI, E. J.; BRODSKY, N.; CERULLI, M. A.; AYTAMAN, A.; GARDNER, P. W.; GEDERS, J. M.; SPIVACK, J. E.; RAHMIN, M. G.; BERMAN, D. H.; EHRLICH, J.; RUSSO, M. W.; CHAIT, M.; ROVNER, D.; EDLIN, B. R. A randomized trial of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in the retreatment of chronic hepatitis C. **The American journal of Gastroenterology**, Bethesda, v.100, n.11, p.2453-2462, 2005.

JENSEN, D.M.; MARCELLIN, P. Rationale and design of the REPEAT study: a phase III, randomized, clinical trial of peginterferon alfa-2a (40 kDa) plus ribavirin in non-responders to peginterferon alfa-2b (12 kDa) plus ribavirin. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, London, v. 17, n.9, p.899-904, 2005.

KAU, A; VERMEHREM, J; SARRAZIN, C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. **Journal of Hepatology**, Milan, v. 49, p. 634-641, 2008.

LANG, L. HCV findings presented at EASL: long-term follow-up and the criteria of a cure. **Gastroenterology**, Philadelphia. v. 132, n.7, p. 2282-2283, 2007.

LINDSAY, K. L.; TREPO, C.; HEINTGES, T.; SHIFFMAN, M. L.; GORDON, S. C.; HOEFS, J. C.; SCHIFF, E. R.; GOODMAN, Z. D.; LAUGHLIN, M.; YAO, R.; ALBRECHT, J. K. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. **Hepatology**, Bethesda, v. 34, n.2, p.395-403, 2001.

MANNS, M. P.; MCHUTCHISON, J. G.; GORDON, S. C.; RUSTGI, V. K.; SHIFFMAN, M.; REINDOLLAR, R.; GOODMAN, Z. D.; KOURY, K.; LING, M.; ALBRECHT, J. K. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. **Lancet**, St. Louis, v. 358, n.9286, p.958-965, 2001.

MANNS, M. P.; WEDEMEYER, H.; CORNBERG, M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. **Gut**, London, n. 55; p.1350-1359, 2006.

MCHUTCHISON, J.; SULKOWSKI, M. Scientific rationale and study design of the individualized dosing efficacy vs flat dosing to assess optimal pegylated interferon therapy (IDEAL) trial: determining optimal dosing in patients with genotype 1 chronic hepatitis C. **Journal of Viral Hepatitis**, San Francisco, v. 15, p. 475–481, 2008.

MOTA, V. T. **Bioquímica Clínica para o laboratório: Princípios e Interpretação**. Caxias do Sul: Educs, 2002.

MOURAO, L. C. S.; ALVES, L. D. S.; LOPES, J. V. S. J.; NUNES, L. C. C.; MEDEIROS, M. G. F. Caracterização da hepatite C em pacientes assistidos pelo Programa de Medicamentos de Dispensação em caráter excepcional. **Revista Brasileira de Farmácia**, Rio de Janeiro, v. 89, n.3, p. 226-229, 2008.

PASSOS, A. D. C. Hepatite C: aspectos críticos de uma epidemia silenciosa. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 22 n. 8, ago. 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttex&pid=so102311x20_06000800028>. Acesso em 10 jan. 2009.

PEIRÓ, J. F. M.; PÉREZ-PEIRÓ, C.; CARMENA-CARMENA, J.; JIMÉNEZ-TORRES, N. V. Identificación de oportunidades de mejora del tratamiento de la hepatitis C. **Farmacia Hospitalaria**, Madrid, v. 30, p. 154-160, 2006.

PEREIRA, J. R. **Análise das demandas judiciais solicitando medicamentos encaminhados à Diretoria de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina nos anos de 2003 e 2004.** 2006. 133p. Dissertação (Mestrado em Farmácia) Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2006.

PERONE, C.; CASTILLO, D. M.; PEREIRA, G. L.; CARVALHO, N. O.; JANUARIO, J. N.; TEIXEIRA, R. Alta prevalência do genótipo 1 em portadores de hepatite C crônica em Belo Horizonte, MG. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 41, n. 3, p. 238-242, 2008.

POLANCZYK, C. A.; RIBEIRO, R. A. Avaliação de Tecnologias em Saúde estendendo as fronteiras dos ensaios clínicos e metanálises. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul**, Porto Alegre, v. 14, n. 6, p. 32-35, 2005.

RADKOWSKI, M.; GALLEGOS-OROZCO, J. F.; JABLONSKA, J., COLBY, T. V.; WALEWSKA-ZIELECKA, B.; KUBICKA, J.; WILKINSON, J.; ADAIR, D.; RAKELA, J.; LASKUS, T. Persistence of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. **Hepatology**, Bethesda, v. 41, n.1, p. 106-114, 2005.

SATO, E. M. N.; BERTOLIN, D. A. Hepatite C na região de Maringá, Estado do Paraná, Brasil: diagnóstico sorológico, molecular e genotipagem. **Acta Scientiarum Health Science**, Maringá, v. 28, n. 1, p. 57-63, 2006.

SEGURADO, A. C.; BRAGA, P.; ETZEL, A.; CARDOSO, M. R. Hepatitis C vírus coinfection in a cohort of HIV-infected individuals from Santos, Brazil: seroprevalence and associated factors. **AIDS patient care and STDs**, New Rochelle, v. 18, p. 135-143, 2004.

SILINI, E. M. ; BONO, F.; CIVIDINI, A., CERINO, A.; MACCABRUNI, A.; TINELLI, C.; BRUNO, S.; BELLOBUONO, A.; MONDELLI, M. Molecular epidemiology of hepatitis C virus infection among intravenous drug users. **Journal of Hepatology**, Milan, v. 22, p. 691-695, 1995.

SOUZA, F. C.; ANDRADE, D. C.; CAMPOS, V. F.; ARAÚJO, R. M.; SOARES, E. B.; GODINHO, É. O.; COUTO, O. F. M.; CASTRO, L. P. F.; LEITE, V. H. R.; TOPPA, N. A.; GANGUSSÚ, L. O.; PAZ, M. O. A.; OLIVEIRA, G. C.; GALIZZI FILHO, J.; TEIXEIRA, R. Aspectos clínicos da hepatite C crônica: experiência do ambulatório de hepatites virais/Instituto Alfa de Gastroenterologia/Hospital das Clínicas da UFMG. **Revista Médica de Minas Gerais**, Belo Horizonte, v.14, n.3, p.136-41, 2004.

STRAUSS, E. Hepatite C. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 34, n. 1, p. 69-82, 2001.

TALIANI, G. & BILIOTTI, E. Retreatment of chronic hepatitis C patients non responder to a previous antiviral treatment. **Recenti Progressi in Medicina**, v. 4, n.98, p. 219-224, 2007.

TOVO, C. V.; MATTOS, A. A.; SOUZA, A. R.; RIGO, J. F. O.; ALMEIDA, P. R. L.; GALPERIM, B.; SANTOS, B. R. Impact of human immunodeficiency virus infection in patients infected with the hepatitis C virus. **Liver International**, Calgary, v. 27, n.1, p.40-46, 2007.

VIEIRA, A. M.; FREIRE, R.; MANGUALDE, J.; PINHO, C.; FERNANDES, V.; ALVES, A. L.; AUGUSTO, F.; LOBATO, C.; OLIVEIRA, A.P. Hepatite C: Casuística da consulta de hepatologia de um hospital distrital. **Jornal Português de Gastroenterologia**, Lisboa, n. 14, p. 134-140, 2007.

YAMADA, G.; IINO, S.; OKUNO, T.; OMATA, M.; KIYOSAWA, K.; KUMADA, H.; HAYASHI, N.; SAKAI, T. Virological response in patients with hepatitis C vírus genotype 1 b and a high viral load. **Clinical Drug Investigation**, New York, v. 28, n.1, p. 9-16, 2008.

ZEUZEM, S.; FEINMAN, S. V.; RASENACK, J.; HEATHCOTE, E. J.; LAI, M. Y.; GANE, E.; O'GRADY, J.; REICHEN, J.; DIAGO, M.; LIN, A.; HOFFMAN, J.; BRUNDA, M. J. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. **The New England Journal of Medicine**, Waltham, v. 343, n.23, p.1666-1672, 2000.

APÊNDICES E ANEXOS

APÊNDICE 1 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS DOS PRONTUÁRIOS



Universidade Federal de Santa Catarina
Centro de Ciências de Saúde
Programa de Pós-Graduação em Farmácia
Estudo retrospectivo para análise da resolutividade do tratamento da Hepatite Crônica pelo vírus C no PAMMI/HNR.

Identificação do Paciente	
Código:	
Raça/Cor:	
Peso (0 ^a sem):	(12 ^a sem): (24 ^a sem): (48 ^a sem): Kg () Não consta

Exames	
Biópsia hepática antes do tratamento. Data: ____/____/____ () SUS () Convênio () Particular () Não consta Fibrose: () F0 () F1 () F2 () F3 () F4 Atividade: () A0 () A1 () A2 () A3 Outros:	
Genotipagem: () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 Subtipo () a () b () Não consta Data: ____/____/____ () Sus () Convênio () Particular () Não consta	
Teste Qualitativo: _____ Data: ____/____/____ () SUS () Convênio () Particular () Não consta Teste Qualitativo: _____ Data: ____/____/____ () SUS () Convênio () Particular () Não consta Teste Qualitativo: _____ Data: ____/____/____ () SUS () Convênio () Particular () Não consta	
Teste Quantitativo: _____ cópias/mL. Data: ____/____/____ () SUS () Convênio () Particular () Não consta	

Exame\Data						
Tempo de protombina [†] (segundos)						
Bilirrubina total [†] (mg/dL)						
Bilirrubina direta [†] (mg/dL)						
Bilirrubina indireta [†] (mg/dL)						
Albumina [†] (g/dL)						
Ácido Úrico [†] (mg/dL)						
Glicemia de jejum [†] (mg/dL)						
ALT ^(U/L)						
AST ^(U/L)						
Hemoglobina ^(g/dL)						
VCM ^(fL)						
Leucócitos ^(célis/mm3)						
Neutrófilos ^(%)						
Linfócitos ^(%)						
Contagem de Plaquetas						
Creatinina ^(mg/dL)						
TSH ^(μU/mL)						
Beta-HCG ^(mIU/mL)						
Anti HIV						
HBsAg						

Prescrição médica: () SUS () Não SUS () Não consta

Medicamentos
() interferon alfa 2a peguilado 80 µcg. Quantidade _____ ampolas/mês.
() interferon alfa 2a peguilado 100 µcg. Quantidade _____ ampolas/mês.
() interferon alfa 2a peguilado 120 µcg. Quantidade _____ ampolas/mês.
() interferon alfa 2b peguilado 180 µcg. Quantidade _____ ampolas/mês.
() interferon alfa 2a ou 2b 3.000.000 UI. Quantidade _____ ampolas/mês.
() ribavirina 250mg. Quantidade _____ comprimidos/mês.

Outras doenças:

Internações durante tratamento () Sim () Não

Numero de internação:

Motivo da Internação:

Tempo da internação:

Profissão :

() Ativa () Inativo () Recebe Beneficio

Se recebe beneficio, qual o tempo?

Via de exposição:

Retratamento: () Sim () Não

Se Sim, qual?

Anemia	Sim ()	Não ()
Neutropenia	Sim ()	Não ()
Plaquetopenia	Sim ()	Não ()
Eritropoetina	Sim ()	Não ()
Filgrastima	Sim ()	Não ()

Transfusões de sangue durante tratamento: () Sim () Não

Se SIM, quantas vezes?

Efeito Colateral	1ª – 12ª sem.	13ª – 24ª sem.	25ª – 36ª sem.	37ª – 48ª sem.
Mialgia				
Artralgia				
Febre				
Astenia				
Depressão				
Irritabilidade				
Insônia				
Cefaléia				
Rash facial				
Pele seca com prurido				
Alopécia				
Reação local				
Emagrecimento				
Orientação de espaço				

ANEXO 1

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DA UFSC



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA – UFSC
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS – CEP
PARECER CONSUBSTANCIADO – **PROJETO Nº 304/2006**

Título do Projeto: ESTUDO RETROSPECTIVO PARA ANÁLISE DA RESOLUTIVIDADE E DO IMPACTO ECONÔMICO DO TRATAMENTO DE PACIENTES COM HEPATITE CRÔNICA PELO VÍRUS C EM MUNICÍPIOS DE SANTA CATARINA

Pesquisador Responsável: Marení Rocha Farias

Instituição onde será realizado o estudo: Gerência do Posto de Assistência Médica/SES/SC

Data da apresentação ao CEP: 09/10/2006

Objetivo: Avaliar os esquemas de tratamento da hepatite crônica pelo VHC com interferon convencional ou interferon peguilado associado à ribavirina no período de 2003 a 2007 em Santa Catarina, bem como propor alternativas de decisão no esquema de tratamento, baseado na relação custo/efetividade.

PARECER

Esse parecer trata do projeto intitulado “ESTUDO RETROSPECTIVO PARA ANÁLISE DA RESOLUTIVIDADE E DO IMPACTO ECONÔMICO DO TRATAMENTO DE PACIENTES COM HEPATITE CRÔNICA PELO VÍRUS C EM MUNICÍPIOS DE SANTA CATARINA”, que deu entrada no CEP em 09/10/2006, tendo como pesquisadora responsável a Dr^a Marení Rocha Farias, do Centro de ciências da Saúde da UFSC, e como pesquisadora principal e prof^a MSc Carine Raquel Blatt UNESC e UNC.

De acordo com a documentação para parecer do CEP, esta pesquisa será realizada entre novembro de 2006 a dezembro de 2008.

A documentação apresentada traz a folha de rosto assinada pela pesquisadora responsável, bem como assinada e carimbada pelo Diretor de Assistência farmacêutica/SES.SC, representando a instituição onde a pesquisa será realizada.

A pesquisa, orçada em 38.032,50 reais, que ocorrerá às custas da FAPESC e da contrapartida das instituições de ensino superior (Universidade Federal de Santa Catarina, que coordenará e supervisionará os trabalhos; Universidade do Extremo Sul de SC; Universidade do Vale do Itajaí; Universidade da Região de Joinville e Universidade Regional de Blumenau), surge da preocupação em obter dados comparativos sobre tratamentos de pacientes classificados em cinco grupos, conforme a medicação pelo uso de interferon convencional ou peguilado associados a ribavirina; o vírus infeccioso: se do tipo VHC genótipo diferente de 1, genótipo 1, e finalmente qualquer genótipo. Outra variável que será analisada refere-se a razão sociológica do tratamento: a que ocorre conforme protocolo clínico ou a que ocorre por demandas judiciais. Além disso, os pesquisadores vão comparar as respostas positivas e as não positivas ao tratamento.

No caso dos pacientes tratados por demandas judiciais, não há menção a respeito da resposta que o paciente apresentará com relação a positividade ou não ao tratamento, fato motivado por um desconhecimento que os pesquisadores pretendem suprir.

A finalidade dos pesquisadores é obter dados comparativos sobre a efetividade dos tratamentos em cinco grupos de pacientes, bem como sobre a aceitação dos pacientes em relação ao tratamento; os motivos de abandono ao tratamento ou sobre a evolução do quadro clínico dos pacientes após 18 meses ou mais. De acordo com os pesquisadores, isso poderá contribuir para a reavaliação dos protocolos clínicos, os critérios de inclusão/exclusão, assim como a análise de custo/efetividade em cada um dos grupos.

A metodologia será feita através de duas modalidades: a primeira será um estudo observacional retrospectivo, e a segunda, um estudo transversal. Os trabalhos realizar-se-ão em nove etapas: levantamento de dados junto a DIAF; levantamento dos dados junto aos Centros de Custo de Florianópolis, Tubarão, Criciúma, Itajaí, Joinville, Blumenau; contatos telefônicos com pacientes e médicos; elaboração e testes de questionários; aplicação dos questionários aos pacientes e médicos; realização de seminários (04) com toda a equipe do projeto; publicação dos resultados parciais e relatório final e publicação completa final; socialização dos resultados nos municípios em que a pesquisa foi feita.

Os procedimentos de coleta de dados serão, na verdade, entrevistas com pacientes e médicos.

O projeto indica que a pesquisa será realizada, primeiramente, junto a Diretoria de Assistência Farmacêutica do Estado de Santa Catarina a fim de obter os dados a respeito de pacientes cadastrados para receber tratamento da hepatite crônica pelo VHC. E a amostra do estudo será composta de pacientes dos municípios de Florianópolis, Joinville, Blumenau, Tubarão, Criciúma e Itajaí, cadastrados na Secretaria Estadual de Saúde, portadores de hepatite crônica pela VHC, que iniciaram o tratamento com interferon convencional ou pegulado associados à ribavirina, entre janeiro de 2003 a julho de 2006 e que concluirão o tratamento até dezembro de 2007, recebendo medicação por meio do SUS, via processo administrativo do Programa de Medicamentos de Dispensação em Caráter Excepcional ou por demanda judicial.

Dentre os itens que compõe a documentação, constam: folha de rosto, declaração da pesquisadora principal e da pesquisadora responsável de que cumprirão os termos da resolução CNS 196/96 e suas complementares; e declaração do Diretor de Assistência Farmacêutica SES/SC dando ciência de que aquela instituição está de acordo com a pesquisa e todas as exigências legais. Também consta da documentação uma declaração do diretor do CCS/UFSC com o mesmo teor legal.

O TCLE está escrito de forma técnica, com termos que dificulta a compreensão de leitores leigos. Sugere-se que esse documento seja refeito.

Do ponto de vista formal, o projeto apresenta-se bem fundamentado e elaborado, contendo todos os protocolos de pesquisa.

Quanto às pesquisadoras, seus currículos mostram que as mesmas têm formação e produção na área de farmácia, estando, portanto, qualificadas à execução da pesquisa.

A investigação é pertinente e contribui para a busca de informações e decisões de gestão do Programa de Medicamentos Excepcionais sobre o tratamento da hepatite crônica pelo VHC, porém, considerando as observações quanto TCLE, somos de parecer que o mesmo fique em pendência.

Parecer do CEP

(X) com pendência

Parecer do CEP

Considerando que as solicitações quanto ao TCLE não foram atendidas somos de parecer que continue em pendência.

Parecer do CEP

(X) com pendência

Parecer final: Tendo em vista o atendimento das pendências, somos de parecer que o presente projeto e o TCLE sejam aprovados por este Comitê.

(X) aprovado *ad referendum*



Prof. Washington Portela de Souza
Coordenador CEP_UFSC

Florianópolis, 28 de maio de 2007.

Fonte: CONEP/ANVS - Resoluções 196/96 e 251/97 do CNS.

ANEXO 2

TERMO DE RESPONSABILIDADE CONSTANTE DA PORTARIA SVS/MS Nº 34 DE 27 DE SETEMBRO DE 2007

Termo de Consentimento Informado

Interferon Alfa, Interferon Alfa Peguilado e Ribavirina

Eu, _____ (nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso de **interferon alfa ou interferon alfa peguilado, associados ou não com ribavirina**, preconizados para o tratamento da **hepatite viral crônica C**.

Estou ciente de que este(s) medicamento(s) somente poderá ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo(s) caso o tratamento seja interrompido.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis decorrentes.

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) de que a associação de interferon alfa + ribavirina ou interferon alfa peguilado + ribavirina podem trazer os seguintes benefícios:

- redução da replicação viral;
- melhora da inflamação e fibrose hepáticas.

Ainda não se sabe se esses benefícios irão significar no futuro cura da hepatite C ou prevenção de cirrose, de insuficiência hepática ou do câncer do fígado. Também não está estabelecido se o tratamento previne a transmissão do vírus da hepatite C para outras pessoas, mesmo em pacientes que tiveram boa resposta ao tratamento.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos adversos e riscos a respeito da associação de interferon alfa + ribavirina ou interferon alfa peguilado + ribavirina no tratamento da hepatite viral crônica C:

- medicamentos classificados na gestação como fator de risco X para ribavirina (contra-indicada durante a gestação por causar graves defeitos, efeitos teratogênicos, oncogênicos, mutagênicos e embriotóxicos significativos nos bebês) e fator de risco C para interferon alfa e interferon alfa peguilado (estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos);
- contra-indicação para o uso da ribavirina em pacientes de ambos os sexos nos quais o controle da contracepção não pode ser feito de maneira adequada e rigorosa, devendo ser utilizado método seguro de contracepção para pacientes em idade fértil até 6 meses do final do tratamento;
- amamentação durante o tratamento com ribavirina, interferon alfa e interferon peguilado não é recomendada;
- gravidez durante a vigência do tratamento e por 6 meses após seu término deve ser evitada;
- doação de sangue não deve ser feita;
- os principais efeitos adversos relatados são: **Interferon alfa e interferon peguilado**: dor de cabeça, fadiga, depressão, ansiedade, irritabilidade, insônia, febre, tontura, dor torácica, dificuldade de concentração, dor, perda de cabelo, coceiras, secura na pele, borramento da visão, alteração no paladar, gosto metálico na boca, estomatite, náuseas, perda de apetite, diarreia, dor abdominal, perda de peso, dor muscular, infecções virais, reações alérgicas de pele, hipertireoidismo, hipotireoidismo, vômitos, indigestão, diminuição das células do sangue (plaquetas, neutrófilos, hemácias), tosse, faringite, sinusite. Os efeitos adversos menos frequentes incluem comportamento agressivo, aumento da atividade de doenças auto-imunes, infarto do miocárdio, pneumonia, arritmias e isquemias;

- os principais efeitos adversos relatados são: **Ribavirina:** cansaço, fadiga, dor de cabeça, insônia, náuseas, perda de apetite, anemia. Os efeitos adversos menos frequentes são dificuldade na respiração, conjuntivite, pressão baixa, alergias de pele, rinite, faringite, lacrimejamento;
- é necessária a realização de exames hematológicos, especialmente durante as 4 primeiras semanas de tratamento, para detecção de alterações nas células do sangue e, desta forma, quando for necessário, proceder ajuste de dose;
- estes medicamentos podem interagir com vários outros. Por isso, em caso de uso de outros medicamentos, comunique ao médico.

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento, para fins de pesquisa, desde que assegurado o anonimato.

Declaro ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

O meu tratamento constará dos seguintes medicamentos:

- ☐ interferon alfa
☐ interferon peguilado
☐ ribavirina

Paciente:		
Documento de identidade:		
Sexo: Masculino	Idade:	
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
Responsável legal (quando for o caso):		
Documento de identidade do responsável legal:		
<div style="text-align: center;"> _____ Assinatura do paciente ou do responsável legal </div>		

Médico responsável:	CRM:	UF:
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> _____ Assinatura e carimbo do médico </div> <div style="width: 45%;"> _____ Data </div> </div>		

Observações:

1. O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento.
2. Este Termo será preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos e a outra será entregue ao paciente.

ANEXO 3
FORMULÁRIO DE SOLICITAÇÃO DE PRONTUÁRIOS DO SERVIÇO
DE ARQUIVO MÉDICO DO HOSPITAL NEREU RAMOS



*ESTADO DE SANTA CATARINA
 SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
 COORDENADORIA DE ADMINISTRAÇÃO HOSPITALAR
 DIRETORIA DO HOSPITAL NEREU RAMOS
 SEÇÃO DE SAME, REGISTRO E INTERNAÇÃO*

TERMO DE COMPROMISSO

Eu,.....,
 abaixo assinado, venho através deste conforme Resolução CFM
 1605/2000, solicitar os prontuários abaixo discriminados
 para.....
 e posterior devolução.

Prontuário nr.	Nome do Paciente

Florianópolis,de.....de.....

 Assinatura

CAPÍTULO III

**ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO: COMO UMA
FERRAMENTA QUE PODE CONTRIBUIR PARA O AUMENTO DAS
TAXAS DE RESPOSTA VIRAL SUSTENTADA**

1. INTRODUÇÃO

Os sintomas associados à infecção pelo vírus da hepatite C e o seu tratamento têm um impacto direto na qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares pelo aumento do estresse durante a fase de diagnóstico e tratamento (MIYAZAKI; DOMINGOS; VALÉRIO, 2005).

A doença crônica demanda adaptação às necessidades especiais, tanto por parte do paciente como dos familiares. Em relação à doença ou tratamento, são necessárias estratégias de enfrentamento dos sintomas e das limitações físicas e psíquicas, para ajustar-se ao contexto saúde-doença (KRAUS et al., 2000). Diante desta realidade, é necessária uma equipe de saúde que desenvolva sua metodologia de trabalho fundamentada num método científico, capaz de conhecer o paciente de forma holística, e que contribua efetivamente para a resolução dos problemas de saúde.

O profissional farmacêutico pode contribuir com esta equipe nas atividades de gestão relacionadas aos medicamentos e na prestação da atenção farmacêutica. A atenção farmacêutica pressupõe o assessoramento, aconselhamento e educação, através de informação documentada e objetiva sobre o bom uso dos medicamentos (EIZERIK; MANFROI, 2008).

Este capítulo está embasado nos conceitos de atenção farmacêutica e acompanhamento farmacoterapêutico e descreve um modelo de tratamento acompanhado, com a participação do farmacêutico, no serviço prestado aos usuários do Pólo de Aplicação e Monitoramento de Medicamentos Injetáveis (PAMMI) do Hospital Nereu Ramos (HNR), que atende pacientes em tratamento da hepatite C crônica da Grande Florianópolis.

1.1 ATENÇÃO FARMACÊUTICA

A Atenção Farmacêutica foi definida pela primeira vez por Hepler e Strand (1990) como a provisão responsável do tratamento farmacológico com o propósito de alcançar resultados concretos que melhorem a qualidade de vida dos pacientes.

A prática da Atenção Farmacêutica no Brasil, sofreu influências da academia e de suas linhas de pesquisas, farmácia clínica (UFRN), farmacoepidemiologia (UFC) e cuidados de utilização de medicamentos (UFRGS). O termo Atenção Farmacêutica foi usado em nosso país pela primeira vez em um encontro nacional de estudantes de farmácia na metade da década de 1990 em Recife. Após algum tempo três trabalhos foram publicados com conceitos diferentes e práticas interpretativas diferentes (BRASIL, 2007). A partir dessa ocasião, por iniciativa da OPAS e Ministério da Saúde, foi realizada em 2001 uma oficina que discutiu os conceitos de assistência e atenção farmacêutica. O conceito de atenção farmacêutica consensuado considera

[...] um modelo de prática farmacêutica, desenvolvida no contexto da Assistência Farmacêutica. Compreende atitudes, valores éticos, comportamentos, habilidades, compromissos e co-responsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde, de forma integrada à equipe de saúde. É a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis, voltados para a melhoria da qualidade de vida. Esta interação também deve envolver as concepções dos seus sujeitos, respeitadas as suas especificidades bio-psico-sociais, sob a ótica da integralidade das ações de saúde (IVAMA et al., 2002. p. 16-17).

Mesmo após o consenso, a prática da atenção farmacêutica continuou incipiente no país. Alguns estudos foram publicados, mas ainda de forma muito fragmentada. Algumas causas apontadas para isso são: escassez de recursos humanos capacitados, falta de editoriais nacionais específicos para publicações, conhecimento metodológico insuficiente, dificuldades de encontrar farmacêuticos com domínio de língua estrangeira e pouco fomento para a pesquisa nesta área. Em 2005, o Ministério da Saúde lançou um edital para financiamento de 11 projetos de pesquisa que foram referendados no 1º Fórum de Ensino e Pesquisa de Atenção Farmacêutica no âmbito do SUS, que entre outros, objetivou, formar uma rede

nacional de investigação na área que avaliasse o impacto dessa prática e sua inserção nas áreas essenciais (BRASIL, 2007). Contudo, por tratar-se de prática profissional, o país ainda carece de uma maior interação entre a academia e a prática, propiciando uma produção científica mais consistente nesta área, a qual possa subsidiar a mudança na prática profissional.

1.2 ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO

O acompanhamento / seguimento farmacoterapêutico é um componente da Atenção Farmacêutica e configura um processo no qual o farmacêutico se responsabiliza pelas necessidades do usuário relacionadas ao medicamento, por meio da detecção, prevenção e resolução de Problemas Relacionados aos Medicamentos (PRM), de forma sistemática, contínua e documentada, com o objetivo de alcançar resultados definidos, buscando a melhoria da qualidade de vida do usuário (BRASIL, 2002).

Diversos são os métodos de acompanhamento/ seguimento farmacoterapêutico utilizados na prática da atenção farmacêutica, cada um com suas peculiaridades, mas todos com o objetivo de registro das ações realizadas pelo profissional farmacêutico. Estes registros devem possibilitar o uso posterior para a avaliação dos serviços, geração de condutas ou até mesmo intervenções que melhorem a adesão aos tratamentos e, por consequência, a qualidade de vida dos pacientes. Dentre os métodos mais difundidos no nosso meio destacamos: PWDT (*Pharmacist's Work-up of drug Therapy*), Método Dáder, TOM (*Therapeutics outcomes Monitoring*); TOD (*Direct Observation Treatment*); SOAP (*Subject Objective Assessment Plan*) e FARM (*Findings Assessment Resolution Monitoring and Follow-up*) (HURLEY, 1998).

O acompanhamento do tratamento dos pacientes no PAMMI do Hospital Nereu Ramos é baseado no método PWDT (*Pharmacist's Workup of Drug Therapy*) desenvolvido por Strand e colaboradores (1990) na University of Minnesota. O método possui três componentes bem estabelecidos:

1) Análise dos dados coletados do paciente no primeiro dia do tratamento, para identificar possíveis problemas relacionados com medicamentos. Nesta etapa são registrados dados sobre o perfil do paciente (idade, sexo, peso e altura), outras doenças, histórico de medicamentos ou tratamentos, alergias, uso de álcool ou fumo, aspectos da adesão a tratamentos e também dados do exame físico como sinais vitais, peso, avaliação dos exames laboratoriais pré-tratamento, entre outros.

2) Criação do plano de atenção: estabelecer junto ao paciente os objetivos terapêuticos propostos, os quais são aferidos durante o transcorrer do tratamento. Também nesta etapa, além dos esclarecimentos da terapia farmacológica com alfa-interferon-peguilado, são propostas medidas não farmacológicas que contribuem com a efetividade do tratamento, especialmente para a resolução ou atenuação de efeitos colaterais e a melhora na qualidade de vida dos pacientes.

3) Monitoramento e avaliação: nesta etapa o farmacêutico verifica em que nível estão os resultados farmacoterapêuticos obtidos, conforme pré-estabelecido na etapa anterior (STRAND, 1998). Avaliam-se os resultados do tratamento e dos Problemas Relacionados aos Medicamentos.

O PWDT ou Estudo Farmacêutico da Terapia Farmacológica foi desenvolvido para aplicação em farmácias comunitárias, sendo aplicável a qualquer paciente. Por ter muito bem desenvolvida a parte de cuidados a serem ofertados aos pacientes, serve como diretriz para documentação das atividades clínicas e não como “mais um formulário a ser preenchido” pelo farmacêutico nas entrevistas (STORPIRTIS, 2006).

Nesta metodologia os Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM) são classificados em quatro categorias e são de sete tipos. O Quadro 8 mostra essa classificação de cada um dos PRM sugeridos por Hepler e Strand (1990).

Categoria	Tipo de PRM
Necessidade	1 Necessidade de tratamento adicional 2 Tratamento desnecessário
Eficácia	3 Medicamento inadequado 4 Dose inferior à necessária
Segurança	5 Dose superior à necessária 6 Reação adversa ao tratamento
Adesão	7 Adesão inapropriada ao tratamento

QUADRO 8 – Classificação e tipos de PRM, segundo o método de acompanhamento farmacoterapêutico PWDT

O acompanhamento farmacoterapêutico pode ser uma ferramenta capaz de aumentar a eficácia do tratamento, no caso da hepatite viral C crônica, aferida como aumento dos índices de Resposta Viral Sustentada. O farmacêutico é um profissional tecnicamente qualificado para otimizar a terapia medicamentosa, prevenindo, detectando e corrigindo Problemas Relacionados aos Medicamentos. Como estratégias de otimização da terapêutica são realizados contatos com médicos assistentes, encaminhamento aos serviços especializados, detecção de PRM que podem ser resolvidos por meio da adoção de parâmetros de monitorização como exames laboratoriais e resposta clínica do paciente, além da adoção de medidas não farmacológicas. Desta forma, garante-se o sucesso da terapia farmacológica, melhorando a qualidade de vida do paciente e contribuindo para redução dos custos assistenciais (MELO et al., 2003)

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Descrever a assistência do serviço prestado aos pacientes portadores de hepatite C crônica, atendidos no Pólo de Aplicação e Monitoramento de Medicamentos Injetáveis do Hospital Nereu Ramos, sob a ótica da participação do farmacêutico na equipe multidisciplinar.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Descrever o Pólo de Aplicação e Monitoramento de Medicamentos Injetáveis do Hospital Nereu Ramos (PAMMI/HNR).
- b) Descrever o método de acompanhamento farmacoterapêutico utilizado no PAMMI/HNR.
- c) Apresentar resultados preliminares do acompanhamento farmacoterapêutico, utilizando a metodologia do PWDT aos pacientes atendidos no PAMMI/HNR.

3. PACIENTES E MÉTODO

3.1 DESCRIÇÃO DA INFRAESTRUTURA DO SERVIÇO

A descrição do serviço foi realizada a partir da consulta à página eletrônica do Hospital Nereu Ramos, da consulta a documentos e ao pessoal do serviço e observações e registros escritos e fotográficos. Nesta etapa foram considerados os aspectos da criação do serviço e a infraestrutura física e de pessoal.

3.2 DESCRIÇÃO DO PROCESSO DE ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO

A partir da observação do serviço foi proposto um fluxograma de atendimento dos pacientes, o qual foi discutido com os membros da equipe.

A observação inicial e a análise dos formulários para acompanhamento farmacoterapêutico e orientações ao paciente constantes dos “Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas” do Ministério da Saúde foram utilizados para a proposição dos instrumentos para registro dos dados. Todos os dados e intervenções foram anexados ao prontuário dos pacientes.

O acompanhamento farmacoterapêutico é recomendado como parte dos procedimentos preconizados para o componente de medicamentos excepcionais. Apesar dos pacientes terem assinado o Termo de Responsabilidade constante na Portaria SCTIE/MS nº 34 de 27 de setembro de 2007 (ANEXO 1), os mesmos foram convidados a participar do acompanhamento farmacoterapêutico, assinando assim o termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO 2). No caso dos pacientes que não concordaram em participar do acompanhamento, as intervenções foram executadas, registradas nos prontuários, mas não analisadas.

3.3 ANÁLISE PRELIMINAR DOS DADOS DO PROCESSO DE ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO

Foram analisados os dados preliminares dos pacientes acompanhados no período de março a dezembro de 2008. O acompanhamento foi realizado pelo autor desta dissertação. Foram incluídos 44 pacientes com hepatite C crônica, de ambos os sexos, maiores de 18 anos, sem discriminação de raça, portadores dos diferentes genótipos do HCV, virgens de tratamento e submetidos a tratamento prévio, co-infectados, ou não pelo HIV, e atendidos através do Componente de Dispensação Excepcional ou ação judicial, que iniciaram seus tratamentos entre março de 2008 e setembro de 2008.

Os dados foram extraídos da ficha de acompanhamento farmacoterapêutico, do prontuário (APÊNDICE 1) e do formulário de monitoramento de eventos adversos (ANEXO 3) e foram digitados em sistema informatizado Microsoft Excel® versão 2003 para análise dos dados por meio do cálculo de médias e proporções e plotagem de gráficos.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 DESCRIÇÃO DA INFRAESTRUTURA DO SERVIÇO PRESTADO NO PÓLO DE APLICAÇÃO E MONITORAMENTO DE MEDICAMENTOS INJETÁVEIS DO HOSPITAL NEREU RAMOS

O Hospital Nereu Ramos foi fundado em 1943 com 100 leitos, sendo 60 para atender pacientes com tuberculose e 40 para atendimento de outras doenças infecciosas e parasitárias (adultos e crianças). Entre 1953 e 1961, devido ao aumento dos casos de tuberculose, o serviço foi ampliado. Em 1971, deixou de ser administrado por irmãs de caridade e foi incorporado à Fundação Hospitalar de Santa Catarina, assumindo a condição de Centro de Referência Estadual em Doenças Infecciosas e Parasitárias. Em 1985, com o início da epidemia da AIDS, o Hospital destinou quatro leitos de atendimento para estes pacientes. Em 1987, com o aumento do número destes pacientes, o número de leitos aumentou para 11 e foi criado o Ambulatório de Infectologia. Em 1995, o Hospital - Dia foi credenciado pelo Ministério da Saúde, contando com seis leitos. Em 01 de dezembro de 1997, foi reconhecido como Centro de Referência Estadual no tratamento de Portadores HIV/AIDS. O HNR é considerado um hospital de porte médio, contando atualmente com 147 leitos ativados (Gerência de Educação Continuada do Hospital Nereu Ramos, histórico cedido gentilmente pela Enfª Simone Meirelles).

O Pólo de Aplicação e Monitoramento de Medicamentos Injetáveis –PAMMI, do Hospital Nereu Ramos, em Florianópolis, foi fundado em maio de 2005, e está inserido no organograma deste Hospital como um dos serviços especializados do Ambulatório. Até o ano de 2008, o serviço não contava com a presença de farmacêutico na sua equipe. Neste serviço são atendidos pacientes de Florianópolis e da Grande Florianópolis, portadores de hepatite viral C, com diferentes tipos de genótipos, que recebem interferon peguilado alfa 2a ou 2b. Os medicamentos são fornecidos pela Secretaria de Estado da Saúde, por meio da Diretoria de Assistência

Farmacêutica, através do Programa de Medicamentos Excepcionais ou via ação judicial.

4.2 ESTRUTURA FÍSICA DO PAMMI

A área física disponível para o serviço é composta por três salas: uma de espera, que proporciona ao paciente um ambiente agradável, dispondo de água mineral, cadeiras estofadas e ar refrigerado; uma sala de aplicação de interferon peguado alfa, equipada com refrigerador com controle de temperatura, balança, bancada para preparo do medicamento, pia com torneira e poltrona; e um consultório, para atendimento privativo do paciente na primeira entrevista (1º dia de aplicação) ou quando esse necessita do suporte de algum membro da equipe. As Figuras 19, 20, 21, e 22 mostram a área física do PAMMI/HNR.



FIGURA 19 - Sala de Orientação Multidisciplinar



FIGURA 20 – Sala de preparo e de administração



FIGURA 21 – Sala de preparo e de administração



FIGURA 22 – Sala de espera

4.3 RECURSOS HUMANOS DO PAMMI

A equipe do serviço é composta de um enfermeiro, um farmacêutico, dois médicos infectologistas, um médico psiquiatra e dois técnicos de enfermagem. Temporariamente, também conta com estagiários dos cursos de Medicina, Enfermagem, Nutrição, Farmácia e Psicologia. No Quadro 9 são descritas as atividades desenvolvidas pelos diferentes profissionais, a partir das observações realizadas.

CATEGORIA PROFISSIONAL	ATIVIDADES
Médico	Capacitação técnica da equipe; Educação, avaliação e orientação frente aos efeitos adversos; Ser elo entre o médico assistente e o paciente frente a eventos adversos (apontar as possibilidades frente as necessidades do paciente); Prescrição de tratamento complementar;

	Encaminhamento a outros profissionais, quando necessário.
Enfermeiro	Capacitação técnica da equipe; Observação, avaliação e contribuição para a resolutividade (necessidades do serviço); Agendamento para iniciar o tratamento; Educação, avaliação e orientação (apontar as possibilidades frente às necessidades do paciente); Ser elo entre médico assistente e paciente; Consulta de enfermagem inicial e 1ª dose supervisionada de ribavirina; Encaminhamento a outros profissionais.
Técnico de enfermagem	Auxílio ao paciente no processo e adaptação ao tratamento; Aplicação via SC (capacidade técnica); Observação dos sinais e sintomas que os pacientes apresentam no dia da aplicação; Comunicação ao Enfermeiro, Médico ou Farmacêutico sobre possíveis intercorrências antes de medicar o paciente; Estímulo na continuidade do tratamento; Verificação diária das necessidades físicas do serviço, prezando pelo bom funcionamento com qualidade.
Farmacêutico	Orientação e suporte à família e paciente. Atividades gerenciais de apoio à Farmácia (supervisão do armazenamento segundo procedimentos técnicos e administrativos - atividades de recepção/recebimento, estocagem e acondicionamento, conservação e controle de estoque de medicamentos); Garantia da segurança quanto à qualidade e quantidade requisitada, transporte adequado e eficiência no sistema de informação e controle dos estoques. Acompanhamento farmacoterapêutico do paciente. Trabalho em equipe multiprofissional. Capacitação técnica da equipe. Atividades de Pesquisa .

QUADRO 9 - Atividades desenvolvidas pelos diferentes profissionais que compõem a equipe multidisciplinar do PAMMI/HNR

4.4 INDICADORES DE SERVIÇO DO PAMMI

No Quadro 10 são apresentados alguns indicadores de atendimento aos pacientes no PAMMI.

INDICADOR	ATENDIMENTO
Capacidade semanal de atendimentos	100 pacientes
Pacientes em tratamento em março de 2009	82 (61 excepcional e 21 judicial)
Total de pacientes que foram tratados (incluindo suspensões, abandonos e conclusões de tratamento) desde maio de 2005	248
Pacientes aguardando para iniciar tratamento	25

QUADRO 10 – Indicadores de atendimento no PAMMI desde sua fundação em maio de 2005 até março de 2009

4.5 DESCRIÇÃO DO PROCESSO DE ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO

O processo de Acompanhamento Farmacoterapêutico tem como objetivos:

- Proporcionar segurança no tratamento, através do acompanhamento farmacoterapêutico.
- Aplicar na prática os conceitos da farmacoeconomia.
- Proporcionar integração e adaptação do paciente, pois o mesmo permanece no serviço por aproximadamente 1 ano.
- Promover o autocuidado.
- Reduzir as complicações da doença, do tratamento e até mesmo evitar internações hospitalares.
- Promover adesão ao tratamento, criando compromisso da equipe com o paciente e do paciente para com a equipe.
- Estabelecer estratégias para obtenção máxima do objetivo do tratamento do HCV: resposta viral sustentada

Tanto os processos administrativos deferidos, quanto as decisões judiciais demandando interferon peguilado alfa são encaminhados pela Diretoria de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Estado da Saúde ao PAMMI. Após o recebimento do processo é feito o contato telefônico para o agendamento do início do tratamento e outras orientações (como por exemplo a importância da presença de um acompanhante no primeiro dia do tratamento, necessidade de atestado do médico prescritor autorizando o início do tratamento e apresentação dos últimos exames laboratoriais realizados (ANEXO 4)). No dia agendado o paciente e um acompanhante [familiar, amigo(a) ou companheiro (a)] são recebidos por um dos integrantes da equipe e apresentados ao Serviço. O profissional médico faz uma avaliação clínica, analisa os exames que fazem parte do processo e registra os dados no prontuário.

Após, o farmacêutico ou a enfermeira recebe o paciente em uma sala reservada, de forma que o paciente sinta-se acolhido e seguro. Este profissional explica sobre a

ação do VHC no organismo, a ação dos medicamentos, as funções do sistema imunológico, importância da adesão ao tratamento e das medidas de prevenção das complicações e dos efeitos colaterais da terapia. Todas as informações são disponibilizadas a partir da percepção da condição de saúde, estilo de vida e capacidade de entendimento do paciente. Neste momento, são construídas as intervenções sempre de acordo e de conhecimento do paciente. Estabelecem-se as metas a serem alcançadas e todas as formas de contornar as complicações que possam comprometer o alcance da meta primordial: a resposta viral sustentada. Para os pacientes que aceitaram participar do acompanhamento, o farmacêutico realiza uma entrevista inicial utilizando a Ficha de Acompanhamento Farmacoterapêutico (APÊNDICE 1) e é entregue guia de orientação (ANEXO 5).

Baseado no método PWDT foram construídos os instrumentos para registro das informações. Todos os instrumentos utilizados permanecem anexados ao prontuário até o final do tratamento. A Figura 23 ilustra o fluxograma das atividades desenvolvidas no PAMMI/HNR.

A partir da primeira entrevista, são realizadas aplicações semanais de interferon peguilado alfa 2a ou 2b, enquanto que ribavirina é dispensada para um mês de tratamento. Os pacientes que usam interferon peguilado alfa 2b estão agrupados nos mesmos dias da semana e a adequação da dose aplicada é realizada de acordo com o peso corporal. Esta sistemática possibilita o compartilhamento de doses, gerando economia para o sistema. Nos encontros semanais são verificados o peso corporal, a pressão arterial e a temperatura, que são registrados no formulário de Registro Semanal de Aplicação (ANEXO 6). Neste momento o paciente é questionado sobre sinais e sintomas que são registrados no formulário de Monitorização de Eventos Adversos (ANEXO 3). Também são solicitados os laudos de exames laboratoriais realizados no período.

Os dados referentes à aplicação de interferon peguilado alfa 2a ou 2b e de dispensação da ribavirina também são registrados (ANEXO 6). Servindo como instrumento para avaliação da adesão, pois permite verificar o número de doses recebidas, dias em que foram aplicadas as doses, locais de aplicação, além dos lotes e fabricantes dos medicamentos. Como a ribavirina é dispensada mensalmente, a entrevista mensal com o paciente é o instrumento mais valioso para

a avaliação da adesão. Ao retirar o medicamento, o paciente sempre é questionado se sobraram cápsulas do mês anterior. O fator confiança do paciente no profissional faz com que, muitas vezes, o paciente admita o esquecimento de uma das doses, perda por vômito ou redução prescrita pelo médico assistente, que nem sempre é informada formalmente (escrita) ao PAMMI para registro no prontuário.

As entrevistas mensais mais detalhadas são realizadas na 4ª semana de aplicação de interferon peguilado alfa 2a ou 2b. Orientações e aconselhamento são realizados sempre que se fizerem necessários. Durante a observação semanal do paciente qualquer Problema Relacionado ao Tratamento, é identificado, avaliado e, se necessário, sofre intervenção instantânea, se possível de resolver no PAMMI ou em alguma das especialidades do Hospital Nereu Ramos (psiquiatria, dermatologia, nutricionista e assistente social). Quando é necessário o contato com os médicos assistentes, este é realizado via carta entregue ao médico assistente pelo próprio paciente. Se a situação exige rapidez é efetuado o contato eletrônico ou telefônico.

No que se refere ao monitoramento do tratamento, através de exames de biologia molecular, atualmente o LACEN/SC realiza o PCR-qualitativo da 4ª semana (Resposta Viral Rápida), além do PCR-quantitativo da 12ª semana (Resposta Viral Precoce). Sendo assim, os pacientes são orientados pelos profissionais do PAMMI sobre os procedimentos da coleta e da importância de trazer uma cópia do laudo do exame para anexar ao prontuário.

4.6 RESULTADOS PRELIMINARES DO ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO

No período entre março e setembro de 2008, foram iniciados 44 tratamentos utilizando a metodologia de acompanhamento do PWDT. As características demográficas, laboratoriais e histológicas dos pacientes e suas frequências são mostradas na Tabela 16.

TABELA 16 - Características demográficas, laboratoriais e histológicas dos pacientes acompanhados no PAMMI/HNR no período de março a setembro 2008 (N=44)

Variável	N (%)
Sexo	
Masculino	30(68)
Feminino	14(32)
Idade	
≥ 40	38(86)
≤ 40	6(14)
Genótipo	
1	7(16)
Não 1	37(84)
Carga Viral	
Alta	27(61)
Intermediária	1(2)
Baixa	16(27)
Co-infecção HIV-VHC	
Sim	9(20)
Não	35(80)
Retratamento	
Sim	13(30)
Não	31(70)
Acesso	
Componente de Dispensação	27(61)
Excepcional	
Ação Judicial	17(29)
Cirrose	
Sim	11(25)
Não	33(70)

A Resposta Viroológica Precoce (RVP) na 12^a semana de tratamento traduz-se pela indetectabilidade ou redução de 2 log (100 vezes) do RNA-VHC em relação ao nível pré-tratamento (BRASIL, 2007). Dos 44 pacientes acompanhados, 33(75%) obtiveram RVP. A Figura 2 ilustra graficamente o número de pacientes com Resposta Viral Precoce entre os pacientes acompanhados no PAMMI HNR entre os meses de março e dezembro de 2008.

A aplicação no PAMMI possibilita o compartilhamento das ampolas do medicamento interferon peguilado alfa 2b (disponível nas apresentações 80 mcg, 100 mcg e 120 mcg). O medicamento é estável sob condições adequadas por 24 horas, e para sua aplicação os pacientes são pesados, pois a dose é calculada em mcg/Kg de peso. Anteriormente à criação do PAMMI, a medicação era dispensada para quatro semanas e, após o preparo, o restante da ampola era descartada no local de aplicação (seja residência, centro de saúde ou hospital), gerando desperdício financeiro.

Como os pacientes que usam interferon peguilado alfa 2b estão agrupados nos mesmos dias da semana é possível otimizar a quantidade de medicamento dispensada. A Tabela 17 mostra o número e o respectivo custo das ampolas utilizadas no segundo semestre de 2008, comparativamente aos valores que seriam utilizados se não houvesse o compartilhamento.

TABELA 17 - Compartilhamento de ampolas e economia gerada (2º semestre/2008)

Medicamento	Pacientes atendidos	Nº de ampolas sem compartilhamento	Nº de ampolas com compartilhamento	Economia (em R\$)
INF peg alfa - 80 mcg	16	384	336	34.950,00
INF peg alfa -100 mcg	7	168	144	18.228,00
INF peg alfa -120 mcg	1	24	24	—
Total	24	576	504	53.178,00

A Tabela 18 mostra a frequência dos problemas relacionados com os medicamentos, durante o período de observação.

TABELA 18 – Frequência e tipos de PRM identificados durante o acompanhamento

PRM	N(%)
Necessidade	17 (39)
Segurança	34 (78)

A redução nas doses de ribavirina e de interferon peguilado alfa 2a ou 2b; o aparecimento de reações adversas, mesmo as relatadas na literatura, tais como alterações dermatológicas, psiquiátricas e hematológicas; as suspensões de tratamento onde os pacientes não cumpriram o tratamento até o final, seja por efeitos colaterais intensos ou por evolução à hepatocarcinoma, foram consideradas PRM de segurança. O uso de eritropoetina para reversão dos quadros clínicos de anemia, e o uso de filgrastima para reversão da neutropenia, foram analisados como PRM de necessidade, pois os pacientes necessitaram tais medicamentos devido tratamento usado para hepatite C crônica.

A partir do acompanhamento dos pacientes, muitos dos efeitos colaterais geraram demandas de especialidades, que não integram a equipe multidisciplinar, proporcionando o estabelecimento de parcerias com a equipe especializada do Hospital Nereu Ramos para avaliação e/ou acompanhamento nutricional,

psicológico, dermatológico e psiquiátrico. A Tabela 19 mostra os encaminhamentos que foram necessários durante o acompanhamento dos 44 pacientes.

TABELA 19 - Número de pacientes que necessitaram atendimento especializado, durante o tratamento da hepatite C crônica

Especialidade	Pacientes atendidos
Nutricionista	5
Psiquiatra	7
Dermatologista	10

As intervenções feitas pelos especialistas nem sempre resolvem os problemas relacionados ao tratamento. No caso da dermatologia, a frequência de pele seca (xerostomia) permaneceu em seis dos 10 pacientes tratados. As intervenções da nutrição parecem ser efetivas, pois os pacientes relataram melhora na alimentação e seguimento das recomendações nutricionais, muitas vezes mudando os hábitos alimentares por completo. O serviço da psiquiatria contribuiu na resolução dos problemas de transtornos de humor, instabilidade, irritabilidade, depressão e demais complicações psíquicas. Durante o acompanhamento um paciente, na 30ª dose, teve seu tratamento suspenso definitivamente devido à evolução de um distúrbio psiquiátrico grave. A frequência de diagnóstico de depressão foi observada em cinco dos sete pacientes encaminhados ao psiquiatra.

Os efeitos colaterais anemia, neutropenia e plaquetopenia necessitam avaliação de médico hematologista e tratamento com medicamentos específicos. Dos 44 pacientes acompanhados nesse período, 11 (25%) apresentaram anemia, seis (13%) apresentaram neutropenia e três (6,5%) apresentaram plaquetopenia, sendo esta a causa da suspensão definitiva de tratamento na 7ª semana. Estes achados levaram ao estabelecimento de um acordo com a Diretoria de Assistência Farmacêutica do Estado de Santa Catarina, que disponibiliza os medicamentos eritropoetina recombinante humana 10.000 UI e filgrastima 300 mcg, de forma ágil e eficaz, utilizados conforme recomendação do Protocolo Clínico do Ministério da Saúde para reverter os efeitos adversos dos medicamentos usados no tratamento da hepatite C. Esta conduta evita que os médicos assistentes reduzam as doses de interferon peguillado alfa 2a ou 2b ou de ribavirina, suspendam temporariamente ou, até mesmo, definitivamente o tratamento.

Entre os pacientes acompanhados, apenas dois tiveram as doses de interferon peguilado alfa 2a ou 2b diminuídas pela metade ou suspensas, antes da 12ª semana de tratamento. Estes pacientes apresentaram plaquetopenia (plaquetas abaixo de 30.000/ mm³ de sangue). A redução para dose mínima de ribavirina (750 mg/dia) foi observada em sete pacientes por apresentarem anemia (queda de 3 g/dl de hemoglobina em relação ao nível pré-tratamento ou hemoglobina total abaixo de 10 g/dl). Dois pacientes evoluíram para hepatocarcinoma durante o tratamento e os tratamentos foram suspensos definitivamente e os mesmos encaminhados para transplante hepático.

A Tabela 20 e a Figura 23 resumem as intervenções relacionadas à modificação do protocolo de tratamento no que diz respeito às doses dos medicamentos interferon peguilado alfa 2a ou 2b e ribavirina e o seguimento do tratamento dos pacientes acompanhados.

TABELA 20 - Intervenções ocorridas durante o acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes portadores de hepatite viral C com alfa-interferon-peguilado no período de março a dezembro de 2008 no PAMMI / HNR (n=44)

Intervenção	Nº de pacientes (%)
Redução de doses	
Interferon peguilado alfa 2a ou 2b	2(4,5)
Ribavirina	4(9)
Uso de fatores de Crescimento	
Eritropoetina 10000 UI/ml	11(25)
Filgrastima 300 mcg	6(13,6)
Suspensão do tratamento	
Sintomas psiquiátricos acentuados	1 (2,2)
Anormalidades sanguíneas	2 (4,4)
Evolução à hepatocarcinoma	2 (4,4)

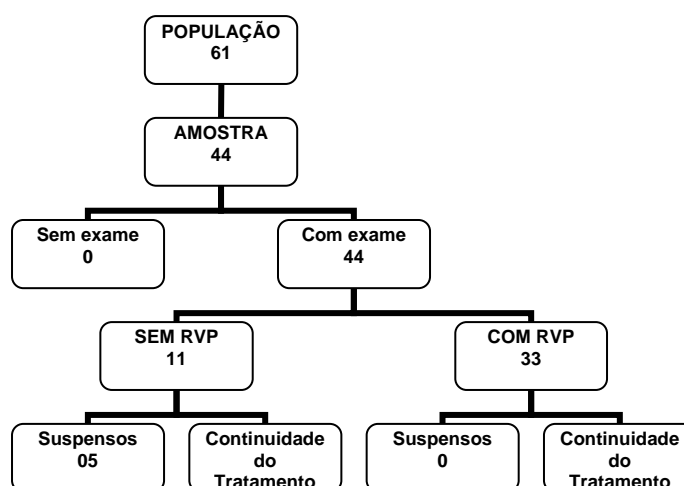


FIGURA 23 – Avaliação e seguimento do tratamento dos pacientes acompanhados no PAMMI/HNR

5. DISCUSSÃO

Os resultados apresentados mostram que o tratamento de pacientes portadores de hepatite viral C crônica, conforme os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas exige o investimento em infraestrutura física e de pessoal que garantam o desenvolvimento das atividades preconizadas. De acordo com as características de cada local, o envolvimento da equipe e o desenvolvimento de estratégias de otimização da terapia podem contribuir para a obtenção de resultados favoráveis aos pacientes e ao serviço. No modelo proposto, o acompanhamento farmacoterapêutico possibilitou, no período estudado, a obtenção de dados de todos os pacientes fundamentais para a avaliação da resolatividade das ações do serviço.

Os dados preliminares obtidos mostraram elevadas freqüências de infecção pelo VHC de genótipo diferente de 1 e de retratamentos. Estes fatos podem ser explicados pela alteração do Protocolo Clínico em setembro de 2007, que permitiu retratar com interferon peguilado alfa 2a ou 2b os pacientes que foram considerados não respondedores à interferon alfa recombinante e ribavirina. Quatro pacientes solicitaram por ação judicial interferon peguilado alfa 2a ou 2b, mesmo sendo virgens de tratamento e portadores de genótipo diferente de 1.

Em relação à Resposta Viral Precoce, esta é considerada um preditor de Resposta Viral Sustentada. A ausência dessa resposta tem um valor preditivo negativo de 97% (ARAÚJO; COURTOUKÉ; BARONE, 2007). Trabalhos recomendam a suspensão do tratamento, tanto para pacientes monoinfectados como co-infectados se a Resposta Viral Precoce não for alcançada (SORIANO et al., 2006; FERRENCI et al., 2005). Levando-se em consideração o maior ensaio clínico realizado (IDEAL), que avalia diferenças entre interferon peguilado alfa 2a ou 2b, onde os pacientes virgens de tratamento obtiveram taxas de Resposta Viral Precoce de aproximadamente 80% (MCHUTCHISON; SULKOWSKI, 2008) os dados obtidos pelos pacientes do PAMMI/HNR são animadores.

O levantamento de PRM encontrados no grupo estudado corroborou com dados da literatura. Peiró e colaboradores (2006) mostraram que os PRM de segurança são aqueles mais freqüentes durante o tratamento da hepatite C crônica. Pèret (2006)

descreveu manifestações dermatológicas em 46 pacientes durante o tratamento da hepatite C crônica com interferon peguilado alfa e ribavirina. Os pacientes foram submetidos a exames dermatológicos antes de iniciarem o tratamento, e foram reavaliados periodicamente durante 24 semanas. As principais alterações observadas durante o tratamento foram xerose cutânea, queda acentuada dos cabelos, ictiose e prurido. Os efeitos colaterais dermatológicos encontrados nos pacientes deste estudo são semelhantes ao estudo citado.

Um estudo conduzido por Castera e colaboradores (2006) relatou que os efeitos colaterais psiquiátricos do interferon peguilado alfa podem ser os responsáveis pela redução de doses ou, até mesmo, descontinuação do tratamento. Esta é uma importante limitação do tratamento de hepatite C crônica, e sua detecção precoce e manejo adequado melhoram a adesão e, por consequência, a eficácia do tratamento. Fried et al., (2002) descreveu os efeitos colaterais mais freqüentes do tratamento para hepatite C, desde os considerados leves até as alterações sanguíneas. O autor afirmou que a redução de doses do interferon peguilado alfa e da ribavirina, por questões de segurança, pode comprometer a obtenção da resposta viral sustentada. Foram sugeridas estratégias para melhorar a adesão como identificação precoce de sintomas psiquiátricos, além do tratamento seletivo com os fatores de crescimento hematopoiéticos. Hung e colaboradores (2006) avaliaram a incidência, os fatores de risco e o impacto na resposta ao tratamento; 39% dos pacientes desenvolveram anemia grave e os autores atribuíram tal complicação à idade avançada dos mesmos e aos níveis basais de hemoglobina. Neste estudo, a anemia foi fator associado à diminuição de resposta viral precoce, o que por consequência, afetou os resultados de resposta viral sustentada. Os autores sugeriram, ainda, a manutenção da dose ótima de ribavirina como fator importante para obtenção de resposta viral sustentada entre os pacientes em tratamento com interferon peguilado alfa e ribavirina.

Além disso, Pol e Bourliere (2007) apontaram fatores, tais como adesão, tolerância, tipo do regime (ou esquema posológico), dose e duração da terapia como determinantes para a eficácia do tratamento da hepatite C. Sendo assim, o modelo de acompanhamento farmacoterapêutico proposto para o PAMMI envolveu atividades relacionadas a cada um desses fatores. As estratégias foram criadas junto com cada paciente no 1º dia do tratamento. Durante a criação do plano de

atenção, foram feitas orientações do modo e horário de ingestão da ribavirina e de como resolver problemas relacionados aos medicamentos, através de medidas farmacológicas e não-farmacológicas.

A adesão é um dos fatores mais importantes associados com o sucesso da terapia. A definição de adesão 80/80/80, utilizada como regra, considera aderente o paciente que recebeu mais de 80% das doses do interferon peguilado alfa, mais de 80% das doses da ribavirina, e foi tratado por mais de 80% da duração prevista de tratamento. Um dos primeiros estudos que investigou o efeito da adesão demonstrou que pacientes que preenchiam a regra 80/80/80 obtiveram 63% de resposta viral sustentada em comparação a 52% daqueles com menos de 80% de adesão (MCHUTCHISON, et al., 2003). Portanto, é importante reduzir os efeitos adversos e motivar os pacientes a aderirem ao tratamento.

Em relação ao compartilhamento de doses, os dados do segundo semestre de 2008 apontaram para uma economia de 13% no semestre. Amaral, Reis e Picon (2006) apresentaram dados da atenção farmacêutica no SUS para pacientes em tratamento da hepatite viral C crônica em Porto Alegre, RS, estimando em R\$ 1.300.000,00/ano de economia com a criação de um Centro de Aplicação que oferece a Atenção Farmacêutica e realiza o compartilhamento das ampolas. No entanto, ainda são poucos os trabalhos brasileiros que avaliam o impacto econômico da atenção farmacêutica. Strand e colaboradores (2004), nos Estados Unidos, avaliaram os resultados clínicos e o impacto econômico de um serviço de Atenção Farmacêutica no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2003. Foram atendidos nesse período 2.985 usuários, 61% deles possuíam pelo menos um PRM que foram identificados e resolvidos, sendo que 83% mantiveram a doença sob controle. Este trabalho estimou uma redução de US\$ 1.134.162,00 nos custos dos tratamentos, além de obtenção de validação desta prática pelos médicos e reconhecimento dos benefícios da atenção farmacêutica pelos pacientes.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O serviço apresentado foi desenvolvido no Pólo de Aplicação e Monitoramento de Medicamentos Injetáveis do Hospital Nereu Ramos em Florianópolis, seguindo as recomendações da Portaria SVS/MS nº 34 de 28 de setembro de 2007, referente ao monitoramento do tratamento, criou suas condutas para exercer esta atividade. Até o mês de março de 2008, este serviço não contava com um profissional farmacêutico. A presença do profissional foi muito bem aceita e reconhecida pela equipe e pelos pacientes. A orientação e o acompanhamento farmacêutico às pessoas portadoras de doenças crônicas, utilizando um modelo de acompanhamento voltado ao cuidado do paciente insere o profissional farmacêutico na equipe multidisciplinar, passando esse a contribuir significativamente com o sucesso do tratamento e na resolutividade dos problemas de saúde da população. Alguns estudos sugerem que pacientes atendidos em serviços com orientação farmacêutica têm maior adesão aos tratamentos e que a adesão está intimamente relacionada ao sucesso dos mesmos. Carvalho (1998) enfatiza que, para o paciente mudar de atitude em relação ao seu tratamento, se deve levar em consideração a informação recebida, o acolhimento e a forma como o mesmo interpreta tal tratamento e a sua doença.

A obtenção de 75% de resposta viral precoce entre os 44 pacientes acompanhados durante a faixa de tempo descrita constitui prognóstico positivo para estes pacientes, em relação ao alcance da resposta viral sustentada, porém não isenta esses pacientes de riscos. A terapia com interferon peguila do alfa 2a ou 2b, mais ribavirina induz efeitos adversos como falsa gripe, supressão da medula óssea, anemia hemolítica, efeitos cognitivos e emocionais, que podem ser melhorados com ajustes de doses, tratamento de sintomatologia e uso de estratégias de prevenção como, por exemplo, o uso de antidepressivos, dos fatores de crescimento hematopoiéticos, além de medidas não-farmacológicas.

O tratamento da hepatite C crônica no PAMMI/HNR, otimizou os gastos públicos com medicamentos, além de ter criado a expectativa de conhecimento dos resultados com os tratamentos, preocupação essa que deixa de ser somente

financeira, pois a não obtenção de resposta viral sustentada passa a ser problema de saúde pública, pois os pacientes continuam expostos ao risco de evolução da doença, além de serem potenciais fontes de novas infecções.

Os resultados da análise retrospectiva do serviço, somados aos desta análise prospectiva, reforçam a idéia de que os medicamentos, também causam problemas de saúde, e que os profissionais envolvidos no ciclo do medicamento devem ser os responsáveis pelas ações de uso racional como forma de garantia da segurança da população.

O acompanhamento farmacoterapêutico pode ser uma ferramenta capaz de aumentar a eficácia do tratamento no caso da hepatite viral C crônica, aferida pelo aumento dos índices de resposta viral sustentada. O farmacêutico é um profissional tecnicamente qualificado para contribuir com a otimização da terapia medicamentosa. A escolha do método PWDT proporcionou a inversão de vias, pois o método abandona o medicamento como centro da prática e coloca o cuidado como ferramenta de contribuição. Este profissional pode atuar na prevenção, detecção e manejo de problemas relacionados aos medicamentos, tais como reações adversas, através da criação de estratégias, tais como o contato com os médicos assistentes e o encaminhamento aos serviços especializados. Alguns PRM podem ser detectados e resolvidos por meio da adoção de parâmetros de monitoramento, tais como exames laboratoriais e resposta clínica do paciente, além da adoção de medidas não- farmacológicas.

REFERÊNCIAS

AMARAL, K. M.; REIS, J. G.; PICON, P. D. Atenção Farmacêutica no Sistema Único de Saúde: um exemplo de experiência bem sucedida com pacientes portadores de hepatite C. **Revista Brasileira de Farmácia**, Rio de Janeiro, v.87, n.1, p. 19-21, 2006.

ARAUJO, E. S. A.; COURTOUKÉ, C.; BARONE, A. A. Hepatitis C Treatment: Shorter and Better? **The Brazilian Journal of Infections Diseases**, Salvador, n.11, v. 1, p.118-124, 2007.

BRASIL, Ministério da Saúde. O ensino e as pesquisas da atenção farmacêutica no âmbito do SUS, 1, 2007, Brasília. **Anais do I Fórum Nacional de Ensino e Pesquisa da Atenção Farmacêutica no âmbito do SUS**: a universidade construindo o farmacêutico generalista para o SUS. Brasília: Ministério da Saúde, 2007.

BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria SVS/MS nº 34, de 28 de setembro de 2007. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Hepatite Viral C. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 28 set. 2007.

CARVALHO, F.; TELLAROLLI JUNIOR, R.; MACHADO, J. C. M. S. Uma investigação antropológica na terceira idade: concepções sobre a hipertensão arterial. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.14, p. 617-621, 1998.

CASTERA, A.; CONSTANT, A.; HENRY, C.; CHAMPBENOIT, C.; BERNARD, P. H.; LEDINGHEN, V.; DEMOTES-MAINARD, J.; COUZIGOU, P. Impact on adherence and sustained virological response of psychiatric side effects during peginterferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, Hoboken, v. 24, p. 1223–1230, 2006.

HUNG, C. H. C.; LEE, C. M.; LU, S. N.; WANG, J. H.; CHEN, C. H.; HU, T. H.; KEE, K. M.; CHANG, K. C.; TSENG, P. L.; YEN, Y. H.; CHANGCHIEN, C. S. Anemia Associated With Antiviral Therapy in Chronic Hepatitis C: Incidence, Risk Factors, and Impact on Treatment Response. **Liver International**, Calgary, v.26, n. 9, p.1079-1086, 2006.

CIPOLLE, R. J.; STRAND, L. M.; MORLEY, P. C. **Pharmaceutical care practice**. New York: MacGraw-Hill, 1998.

EIZERIK, D. P & MANFOI, W. C. Eficácia da atenção farmacêutica em dislipidemia: revisão sistemática. **Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre**, Porto alegre, n. 28, v.1, p. 37-40, 2008.

FERENCI, P.; FRIED, M. W.; SHIFFMAN, M. L.; SMITH, C. I.; MARINOS, G.; GONÇALES, F. L. J.; HÄUSSINGER, D.; DIAGO, M.; CAROSI, G.; DHUMEAUX, D.; CRAXI, A.; CHANEAC, M.; REDDY, K. R. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. **Journal of Hepatology**, Milan, n. 43, v.3, p. 425-433, 2005.

FRIED, M. W.; SHIFFMAN, M. L.; REDDY, K. R.; SMITH, C.; MARINOS, G.; GONÇALES, F. L. J.; HÄUSSINGER, D.; DIAGO, M.; CAROSI, G.; DHUMEAUX, D.; CRAXI, A.; LIN, A.; HOFFMAN, J.; YU, J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. **The New England Journal of Medicine**, London, v. 347, n.13, p.975-982, 2002.

HEPLER, C. D.; STRAND, L. M. Opportunities and responsibilities in the pharmaceutical care. **American Journal of Hospital Pharmacy**, v.47, p. 533-543, 1990.

HURLEY, S. C. A Method of Documenting Pharmaceutical Care Utilizing Pharmaceutical Diagnosis. **American Journal of Pharmaceutical Education**, v. 62, p. 119-127, 1998.

IVAMA, A. M.; NOBLAT, L.; CASTRO, M. S.; OLIVEIRA, N. V. B. V.; JAMARILLO, N. M.; RECH, N. **Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica – Proposta**. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2002.

KRAUS, M. R., SCHAEFER, A., CSEF, H., SCHEURLLEN, M.; FALLER, H. Emotional state, coping styles, and somatic variables in patients with chronic hepatitis C. **Psychosomatics**, Arlington, v.41, p.377-384, 2000.

MCHUTCHISON, J.; MANNS, M.; PATEL, K.; POYNARD, T.; LINDSAY, K.; TREPO, C.; DIENSTAG, J.; LEE, W.; MAK, C.; GARAUD, J. J.; ALBRECHT, J.K. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1–infected patients with chronic hepatitis C. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 123, n. 4, p.1061-1069, 2003.

MCHUTCHISON, J.; SULKOWSKI, M. Scientific rationale and study design of the individualized dosing efficacy vs flat dosing to assess optimal pegylated interferon therapy (IDEAL) trial: determining optimal dosing in patients with genotype 1 chronic hepatitis C. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 15, p. 475–481, 2008.

MELO, A. C.; PEIXOTO, J. M.; SOUZA, M. C. P.; FERREIRA, F. C. Atenção farmacêutica hospitalar - resultados dos acompanhamentos no Hospital da Baleia – BH – MG. **Revista Espaço para a Saúde**, Londrina, v.4, n.2, 2003.

MIYAZAKI, M. C. O. S.; DOMINGOS, N. A. M.; VALERIO, N. I. Tratamento da Hepatite C: sintomas psicológicos e estratégias de enfrentamento. **Revista Brasileira de Terapia Cognitiva**, São Paulo, v. 1, n.1, p.119-128, 2005.

PEIRÓ, J. F. M.; PÉREZ-PEIRÓ, C.; CARMENA-CARMENA, J.; JIMÉNEZ-TORRES, N.V. Identificación de oportunidades de mejora del tratamiento de la hepatitis C. **Farmacia Hospitalaria**, Madrid, v. 30, p. 154-160, 2006.

PÉRET, L. A. **Manifestações dermatológicas durante o tratamento da hepatite c crônica com interferon alfa peguilado e ribavirina**. 2006. 147p. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica). Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2006.

POL, S.; BOURLIERE, M. Optimizing treatment outcomes in chronic hepatitis C: management of non response. **Antiviral Therapy**, London, v. 11, p. 955-70, 2006.

SORIANO, V. Treatment of chronic hepatitis C in HIV-positive individuals: selection of candidates. **Journal of Hepatology**, Milan, v. 44, sup.1, p. 44-48, 2006.

STORPIRTIS, S.; MORI, A.L.P.M.; YOCHIY, A.; RIBEIRO, E.; PORTA, V. **Ciências Farmacêuticas Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. 489p.

STRAND, L. M.; CIPOLLE, R. J.; MORLEY, P. C.; FRAKES, M. J. The impact of pharmaceutical care practice on the practitioner and the patient in ambulatory practice setting: twenty-five years of experience. **Current Pharmaceutical Design**, Sharjah, v. 10, n. 31, p. 3987-4001, 2004.

ANEXOS E APÊNDICES

APÊNDICE 1 FICHA DE ACOMPANHAMENTO TERAPÊUTICO DE HEPATITE VIRAL, UTILIZADA NO PAMMI/HNR

GOVERNO DE SANTA CATARINA
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
HOSPITAL NEREU RAMOS
DIVISÃO DE ENFERMAGEM
POLO DE APLICAÇÃO E MONITORIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS INJETÁVEIS - PAMMI

Ficha de acompanhamento terapêutico de Hepatite Viral

1. DADOS DO PACIENTE

Nome: _____ N.º Pron.: _____
 Nome da Mãe: _____
 RG: _____ Masculino ☐ Feminino ☐ Peso: _____ Altura: _____ D.N. _____
 Endereço: _____
 Cidade: _____ CEP: _____ Tel: () _____
 Outros Tel: _____
 Profissão: _____ Companheiro(a) _____
 Médico Assistente: _____ CRM: _____ UF: _____
 Endereço: _____
 Cidade: _____ CEP: _____ Tel: () _____
 ☐ SUS ☐ PARTICULAR ☐ CONVÊNIO _____
 Médico do PAMMI: _____ CRM: _____ UF: _____

2. HISTÓRICO

Data entrevista inicial: ____ / ____ / ____
 Data começo tratamento: ____ / ____ / ____
 Qual hepatite viral é portador? ☐ vírus B ☐ vírus C ☐ coinfeção vírus B e C
 Quando foi diagnosticada sua hepatite ? _____
 Qual via de exposição ? _____ Tempo aproximado: _____
 É portador do HIV? ☐ Não ☐ Sim Tempo aproximado _____
 Qual via de exposição ? _____
 ➤ 2.1. Já fez tratamento para Hepatite viral anteriormente?
 ☐ Não ☐ Sim
 Quais medicamentos utilizados?

**GOVERNO DE SANTA CATARINA
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
HOSPITAL NEREU RAMOS
DIVISÃO DE ENFERMAGEM
POLO DE APLICAÇÃO E MONITORIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS INJETÁVEIS - PAMMI**

➤ **2.2. Paciente é mulher em idade fértil?**

☐ Não ☐ Sim → apresentar exame B-HCG

➤ **2.3. Possui outras doenças diagnosticadas?**

☐ Não ☐ Sim → Quais?

➤ **2.4. Faz uso de outras medicações?**

☐ Não ☐ Sim → Quais? **Com prescrição médica**

Sem prescrição médica

PRM () **SIM** () **NÃO**

Qual? _____

Proposta de resolução e ou intervenção:

Avaliação da intervenção () Efetiva () Não Efetiva

➤ **2.5. Faz uso de bebidas alcoólicas?**

☐ Não

☐ Sim → Com que frequência? _____

GOVERNO DE SANTA CATARINA
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
HOSPITAL NEREU RAMOS
DIVISÃO DE ENFERMAGEM
POLO DE APLICAÇÃO E MONITORIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS INJETÁVEIS - PAMMI

➤ 2.6. Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

☐ Não

☐ Sim → Quais? A que medicamentos?

3. MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Registro dos exames laboratoriais:

Última biópsia hepática: Data ____/____/____

Fibrose: () F0 () F1 () F2 () F3 () F4

Atividade: () A0 () A1 () A2 () A3

Genotipagem: () 1a () 1b () 2 () 3 () 4 () 5 () 6

HCV – teste quantitativo (necessário no tratamento com interferon peguilado):

_____ cópias/ml

Data: ____/____/____

	Inicial
T Protrombina	
Bilirrubinas	
Albumina	
Ácido úrico	
Glicemia de Jejum	

GOVERNO DE SANTA CATARINA
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
HOSPITAL NEREU RAMOS
DIVISÃO DE ENFERMAGEM
POLO DE APLICAÇÃO E MONITORIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS INJETÁVEIS - PAMMI

Exames	Inicial	1º mês		2º mês	3º mês	4º mês	5º mês
ALT							
AST							
Hemoglobina							
VCM							
Neutrófilos							
Linfócitos							
Leucócitos							
Plaquetas							
Creatinina							
TSH							
Beta-HCG							

Exames	6º mês	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
ALT							
AST							
Hemoglobina							
VCM							
Neutrófilos							
Linfócitos							
Leucócitos							
Plaquetas							
Creatinina							
TSH							
Beta-HCG							

➤ **3.1. Apresentou valores próximos da normalidade?**

- ✓ sim → Dispensar
- ✓ não → Dispensar e continuar acompanhando os valores obtidos

➤ **3.2. Apresentou alterações significativas nos valores laboratoriais?**

- ✓ não → Dispensar
- ✓ sim → Dispensar e encaminhar ao médico assistente.

➤ **3.3. Apresentou reações adversas? Quais?**

GOVERNO DE SANTA CATARINA
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
HOSPITAL NEREU RAMOS
DIVISÃO DE ENFERMAGEM
POLO DE APLICAÇÃO E MONITORIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS INJETÁVEIS - PAMMI

- ✓ não → Dispensar
- ✓ sim → Dispensar e encaminhar ao médico assistente.

Monitorização da Resposta Viroológica:

☐ Para interferon peguilado + ribavirina com genótipo tipo 1 e 3 ou interferon peguilado em monoterapia. (genótipo tipo 3 somente quando em coinfeção ao HIV)

	12 sem*	48 sem**	72 sem**
Data			
Resultado			

* Detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucleico (quantitativa)

** Detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucleico (qualitativa)

Após 12 semanas:

Se (+) e redução de menos de 100x o número de cópias virais → interromper tratamento (não dispensar)

Se (-) ou redução de mais de 100x no número de cópias virais → manter tratamento e realizar *reação em cadeia da polimerase qualitativa* na semana 48

Semana 48: interromper tratamento

Se (-) → repetir exame qualitativo na semana 72

☐ Para interferon não peguilado + ribavirina com genótipo tipo 2 e 3:

	24 sem*	48 sem*
Data		
Resultado		

ANEXO 1

TERMO DE RESPONSABILIDADE CONSTANTE DA PORTARIA SVS/MS Nº 34 DE 27 DE SETEMBRO DE 2009

Termo de Consentimento Informado Interferon Alfa, Interferon Alfa Peguilado e Ribavirina

Eu, _____ (nome do(a) paciente), abaixo identificado(a) e firmado(a), declaro ter sido informado(a) claramente sobre todas as indicações, contra-indicações, principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso de **interferon alfa ou interferon alfa peguilado, associados ou não com ribavirina**, preconizados para o tratamento da **hepatite viral crônica C**.

Estou ciente de que este(s) medicamento(s) somente poderá ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo(s) caso o tratamento seja interrompido.

Os termos médicos foram explicados e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Expresso também minha concordância e espontânea vontade em submeter-me ao referido tratamento, assumindo a responsabilidade e os riscos por eventuais efeitos indesejáveis decorrentes.

Assim, declaro que:

Fui claramente informado(a) de que a associação de interferon alfa + ribavirina ou interferon alfa peguilado + ribavirina podem trazer os seguintes benefícios:

- redução da replicação viral;
- melhora da inflamação e fibrose hepáticas.

Ainda não se sabe se esses benefícios irão significar no futuro cura da hepatite C ou prevenção de cirrose, de insuficiência hepática ou do câncer do fígado. Também não está estabelecido se o tratamento previne a transmissão do vírus da hepatite C para outras pessoas, mesmo em pacientes que tiveram boa resposta ao tratamento.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos adversos e riscos a respeito da associação de interferon alfa + ribavirina ou interferon alfa peguilado + ribavirina no tratamento da hepatite viral crônica C:

- medicamentos classificados na gestação como fator de risco X para ribavirina (contra-indicada durante a gestação por causar graves defeitos, efeitos teratogênicos, oncogênicos, mutagênicos e embriotóxicos significativos nos bebês) e fator de risco C para interferon alfa e interferon alfa peguilado (estudos em animais mostraram anormalidades nos descendentes, porém não há estudos em humanos; o risco para o bebê não pode ser descartado, mas um benefício potencial pode ser maior que os riscos);
- contra-indicação para o uso da ribavirina em pacientes de ambos os sexos nos quais o controle da contracepção não pode ser feito de maneira adequada e rigorosa, devendo ser utilizado método seguro de contracepção para pacientes em idade fértil até 6 meses do final do tratamento;
- amamentação durante o tratamento com ribavirina, interferon alfa e interferon peguilado não é recomendada;
- gravidez durante a vigência do tratamento e por 6 meses após seu término deve ser evitada;
- doação de sangue não deve ser feita;
- os principais efeitos adversos relatados são: **Interferon alfa e interferon peguilado**: dor de cabeça, fadiga, depressão, ansiedade, irritabilidade, insônia, febre, tontura, dor torácica, dificuldade de concentração, dor, perda de cabelo, coceiras, secura na pele, borramento da visão, alteração no paladar, gosto metálico na boca, estomatite, náuseas, perda de apetite, diarreia, dor abdominal, perda de peso, dor muscular, infecções virais, reações alérgicas de pele, hipertireoidismo, hipotireoidismo, vômitos, indigestão, diminuição das células do sangue (plaquetas, neutrófilos, hemácias), tosse, faringite, sinusite. Os efeitos adversos menos frequentes incluem comportamento agressivo, aumento da atividade de doenças auto-imunes, infarto do miocárdio, pneumonia, arritmias e isquemias;

- os principais efeitos adversos relatados são: **Ribavirina:** cansaço, fadiga, dor de cabeça, insônia, náuseas, perda de apetite, anemia. Os efeitos adversos menos frequentes são dificuldade na respiração, conjuntivite, pressão baixa, alergias de pele, rinite, faringite, lacrimejamento;
- é necessária a realização de exames hematológicos, especialmente durante as 4 primeiras semanas de tratamento, para detecção de alterações nas células do sangue e, desta forma, quando for necessário, proceder ajuste de dose;
- estes medicamentos podem interagir com vários outros. Por isso, em caso de uso de outros medicamentos, comunique ao médico.

Estou ciente de que posso suspender o tratamento a qualquer momento, sem que este fato implique qualquer forma de constrangimento entre mim e meu médico, que se dispõe a continuar me tratando em quaisquer circunstâncias.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazer uso de informações relativas ao meu tratamento, para fins de pesquisa, desde que assegurado o anonimato.

Declaro ter compreendido e concordado com todos os termos deste Consentimento Informado.

Assim, o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

O meu tratamento constará dos seguintes medicamentos:

- ☐ interferon alfa
☐ interferon peguilado
☐ ribavirina

Paciente:		
Documento de identidade:		
Sexo: Masculino	Idade:	
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
Responsável legal (quando for o caso):		
Documento de identidade do responsável legal:		
<div style="text-align: center;"> <div style="border-top: 1px solid black; width: 100%;"></div> Assinatura do paciente ou do responsável legal </div>		
Médico responsável:	CRM:	UF:
Endereço:		
Cidade:	CEP:	Telefone:
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <div style="border-top: 1px solid black; width: 100%;"></div> Assinatura e carimbo do médico </div> <div style="width: 45%;"> <div style="border-top: 1px solid black; width: 100%;"></div> Data </div> </div>		

Observações:

1. O preenchimento completo deste Termo e sua respectiva assinatura são imprescindíveis para o fornecimento do medicamento.
2. Este Termo será preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia responsável pela dispensação dos medicamentos e a outra será entregue ao paciente.

ANEXO 2

TERMO DE CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO DE ACOMPANHAMENTO PROSPECTIVO DURANTE O TRATAMENTO DE HEPATITE VIRAL C CRÔNICA

Universidade Federal de Santa Catarina
Centro de Ciências de Saúde - Programa de Pós-Graduação em Farmácia
Coorte prospectivo para verificar a qualidade de vida e resposta viral sustentada ao tratamento da Hepatite C

CONVITE PARA PARTICIPAR DO ESTUDO

Estamos realizando um estudo para verificar a qualidade de vida e resposta viral sustentada do tratamento da hepatite C em pacientes que realizam o tratamento para esta patologia fornecido pela Secretaria Estadual de Saúde de Santa Catarina.

Neste sentido, outras pessoas como você serão acompanhadas e responderão algumas perguntas sobre o tratamento realizado e sobre sua qualidade de vida.

As informações individuais levantadas pela pesquisa são confidenciais. Os resultados obtidos serão agrupados e expressos através de resultados quantitativos e qualitativos, sem qualquer referência a elementos que possam identificar as pessoas que participaram do estudo.

Mesmo tendo assinado esse documento, o entrevistado poderá retirar-se da pesquisa, em qualquer momento e por qualquer motivo, basta comunicar a decisão à coordenadora do projeto.

O entrevistado não receberá nenhuma remuneração e não terá qualquer despesa financeira para participar do projeto de pesquisa.

Os profissionais responsáveis pelo estudo estão à disposição para o esclarecimento de qualquer dúvida sobre este estudo. Telefones de contato: Dr. Marení Rocha Farias (48) e Carine Raquel Blatt (48) 91297569.

Eu, _____, fui informado pelo profissional _____ dos objetivos e da justificativa dessa pesquisa, de forma clara e detalhada, conforme descrito acima.

Todas as minhas dúvidas foram respondidas com clareza, e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento. Além disto, terei liberdade de retirar meu consentimento de participação no estudo a qualquer momento, sem que isso prejudique futuros atendimentos pela Secretaria Estadual da Saúde ou pelo Hospital Nereu Ramos.

Também sei que todas as informações sobre a minha pessoa que forem utilizadas na pesquisa terão caráter confidencial, e só serão divulgadas agrupadas e de maneira que eu não possa ser identificado.

Além disso, permito a gravação de minha entrevista.

Florianópolis, ____/____/____	_____ Assinatura do entrevistado	_____ Assinatura do entrevistador
--------------------------------------	-------------------------------------	--------------------------------------

ANEXO 4
PROTOCOLO DE CONTATO TELEFÔNICO PARA AGENDAMENTO
DE TRATAMENTO NO PAMMI/HNR

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
HOSPITAL NEREU RAMOS
DIVISÃO DE ENFERMAGEM
POLO DE APLICAÇÃO E MONITORIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS INJETÁVEIS - PAMMI

REGISTRO DE CONTATO TELEFÔNICO PARA INICIO TRATAMENTO

DATA CHEGADA DO PROCESSO NO PAMMI: _____
NOME DO PACIENTE: _____
Nº TELEFONE _____
NOME MÉDICO _____

DATA DO CONTATO: _____
PESSOA DE CONTATO: _____
GRAU PARENTESCO: _____
PROVIDÊNCIAS: _____

DATA DO CONTATO: _____
PESSOA DE CONTATO: _____
GRAU PARENTESCO: _____
PROVIDÊNCIAS: _____

DATA DO CONTATO: _____
PESSOA DE CONTATO: _____
GRAU PARENTESCO: _____
PROVIDÊNCIAS: _____

ANEXO 5

GUIA DE ORIENTAÇÃO AO PACIENTE QUE INICIA TRATAMENTO NO PAMMI/HNR

GOVERNO DE SANTA CATARINA
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
HOSPITAL NEREU RAMOS
DIVISÃO DE ENFERMAGEM
POLO DE APLICAÇÃO E MONITORIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS INJETÁVEIS - PAMMI

Guia de Orientação ao Paciente

Interferon Alfa Peguilado, Ribavirina

Este é um guia sobre os medicamentos que você está recebendo gratuitamente pelo SUS. Seguindo suas orientações, você terá mais chance de se beneficiar com o tratamento. Os medicamentos atuam no sentido de diminuir a evolução da Hepatite C.

1. SOBRE A TERAPIA

- O tratamento visa à melhora da qualidade de vida, com diminuição das complicações decorrentes da doença.
- A **ribavirina** pode ser utilizada associada ao **interferon alfa peguilado**. Se você tem indicação de seu médico para usar os dois medicamentos associados, não deixe de usá-los juntos. Caso ocorra alguma reação desagradável, procure seu médico imediatamente.

2. ONDE É GUARDADO O MEDICAMENTO

- **Interferon alfa peguilado** é armazenado no refrigerador de 2° a 8° C.
- **Ribavirina:** pode ser mantida fora do refrigerador, à temperatura ambiente (25°C). Conserve as cápsulas na embalagem original.
- Mantenha os medicamentos fora do alcance de crianças.

3. HORA DE ADMINISTRAR OS MEDICAMENTOS

Ribavirina:

- A cápsula de ribavirina deve ser engolida inteira, sem abrir ou mastigar, com um copo de água. Não faz diferença tomar antes, durante ou após as refeições.
- Em caso de esquecimento de uma dose, aguarde para tomar a próxima no horário usual. **Não tome a dose dobrada.**

Interferon alfa peguilado:

- Observe as normas básicas para aplicação da injeção; procure orientação de um profissional de enfermagem.
- A injeção deve ser feita por via subcutânea em ângulo de 45°.

**Em caso de esquecimento de uma dose, tome-a imediatamente.
Não tome a dose dobrada.**

GOVERNO DE SANTA CATARINA
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
HOSPITAL NEREU RAMOS
DIVISÃO DE ENFERMAGEM
POLO DE APLICAÇÃO E MONITORIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS INJETÁVEIS - PAMMI

4. PARA MULHERES EM USO DE RIBAVIRINA

- Este medicamento pode trazer problemas ao feto, podendo nascer um bebê com defeitos físicos e mentais. por isso, procure um ginecologista para aconselhamento de métodos contraceptivos.

Mesmo depois do tratamento acabado (em torno de 6 meses), ainda podem ocorrer problemas ao feto. Evite a gravidez também neste período.

- Em caso de gravidez durante o tratamento, comunique-se com seu médico imediatamente.

5. REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

- Apesar dos benefícios que o(s) medicamento(s) pode(m) trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, especialmente no início do tratamento. **São elas febre, dor de cabeça, calafrios, dor nos músculos e cansaço.**
- Se sentir algum destes sintomas, não interrompa o tratamento sem comunicar ao médico.
- Se outros sintomas ocorrerem, é importante comunicar-se com seu médico imediatamente.
- Maiores informações sobre efeitos adversos constam no Termo de Consentimento, documento assinado por você e seu médico.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Tome bastante **água** durante o tratamento, no mínimo 2 litros por dia, a menos que seu médico faça indicação diferente;
- Use **sabonete hidratante/glicerina**; (ex: DOVE, NÍVEA OU DAVENE)
- Use **creme hidratante** em abundancia; (ex: DOVE, NIVEA OU VASENOL)
- Usar colírio **lacrima Plus** 3x dia;
- Usar **Rinosoro** ou **sorine infantil** via nasal 3x dia;
- Evite banho muito quente;
- Não use bebidas alcoólicas durante o tratamento;
- Evite dirigir ou operar máquinas, pelo menos no início do tratamento, até que a resposta do organismo ao medicamento seja conhecida, pois podem ocorrer tontura e fraqueza;
- Evite contato com pessoas que estejam com doenças infecciosas.

7. REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

- A realização dos exames laboratoriais garante uma correta avaliação sobre o que o medicamento está fazendo no seu organismo. Em alguns casos, pode ser necessário ajustar a dose ou até suspender o tratamento.

**GOVERNO DE SANTA CATARINA
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
HOSPITAL NEREU RAMOS
DIVISÃO DE ENFERMAGEM
POLO DE APLICAÇÃO E MONITORIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS INJETÁVEIS - PAMMI**

8. USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico. Procure orientação de um profissional de saúde caso necessite fazer uso de outros medicamentos.
- Comunique sempre aos profissionais do PÓLO o uso de outros medicamentos.

9. PARA SEGUIR RECEBENDO A MEDICAÇÃO

- Retorne ao médico a cada três meses para ser dado continuidade ao tratamento e não esquecer de trazer o Laudo médico (LME) e receituário ao POLO.

10. EM CASO DE DÚVIDAS

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação de seu médico ou da equipe do pólo de aplicação.
- Contatos:
- 048 3216 9300 (geral)
- 32169452 (Ambulatório)
- 32169453 (Aplicação)
- 32169454 (Consultório).

11. OUTRAS INFORMAÇÕES

Se, por algum motivo, não usar o medicamento. Devolva-o!

ANEXO 6

FORMULÁRIO DE REGISTRO SEMANAL DE MEDICAMENTOS

GOVERNO DE SANTA CATARINA
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

HOSPITAL NEREU RAMOS
DIVISÃO DE ENFERMAGEM

POLO DE APLICAÇÃO E MONITORIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS INJETÁVEIS – PAMMI

10

REGISTRO DIÁRIO

() PEGASYS

() PEGINTRON _____ MCG

NOME: _____ Nº _____

SEM	DATA	RIBAVIRINA		INF LOTE	PESO	DOSE (ml/mcg)	LOCAL Aplicação	PA	T	Rubrica Paciente
		QUANT.	LOTE							
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										
13										
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										
21										
22										
23										
24										

RESULTADO DE CARGA VIRAL 12ª SEMANA = _____

CAPÍTULO IV

CONCLUSÕES

O estudo retrospectivo realizado a partir dos prontuários de pacientes portadores de hepatite viral C crônica que receberam interferon peguilado alfa (2a ou 2b) no PAMMI/HNR, no período de maio de 2005 a março de 2008 possibilitou as seguintes conclusões:

- Dos 188 pacientes incluídos no estudo, apenas 12 (6,4%) não concluíram o tratamento e destes, apenas 4 (2,1%) a causa foi abandono. Para os outros 8 (4,3%) pacientes o tratamento foi suspenso. Estes dados demonstram que o serviço tem excelentes taxas de conclusão de tratamento.
- Em relação de dados sobre a resolutividade dos tratamentos, não foi possível recuperar os dados de 88 (47%) pacientes, o que aponta para falhas no registro dos dados e no acompanhamento pós-tratamento.
- O grupo de pacientes analisados foi constituído predominantemente por adultos do sexo masculino e com história prévia de transfusões sanguíneas e uso de drogas injetáveis. O genótipo 1 foi o mais freqüente. Essas características são compatíveis com outros levantamentos brasileiros e com a realidade local, pois no PAMMI/HNR é realizada apenas a aplicação de inteferon peguilado alfa (2a ou 2b), indicado no Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional para o tratamento de pacientes portadores de vírus de genótipo 1. Os pacientes portadores de vírus de genótipo diferente de 1 receberam a medicação por via judicial.
- Os dados de biópsia hepática de 128 (68%) pacientes foram analisados e houve predomínio de fibrose moderada (45,3%) e grave (37,7%) neste grupo. A carga viral inicial foi recuperada para apenas 35,6% dos pacientes que apresentaram um valor médio de 1.480.315 cópias/ml, considerado alto. Estes dados apontam para um grupo de pacientes com prognóstico desfavorável em relação à resposta viral sustentada ao tratamento.
- Considerando-se as perdas, a taxa de resposta viral sustentada foi de 26%, calculando-se como valor inferior 12% e superior 54%. Estes valores foram considerados baixos, comparativamente aos resultados dos ensaios clínicos.

- Não foi possível estabelecer algumas das relações propostas inicialmente pelo estudo, pois a falta de registros nos prontuários, ou a não localização dos pacientes e de seus exames, comprometeu significativamente a realização dessas análises. A realização dos exames parece ser um dos pontos de estrangulamento para o tratamento e acompanhamento da hepatite C. A análise da fonte custeio dos exames reforça esta hipótese, principalmente em relação aos exames de PCR-quantitativo e biópsia. Para estas situações 62,9% e 50%, respectivamente, foram custeadas por fontes não-SUS.
- Os dados do estudo retrospectivo fundamentaram a proposição de um modelo de acompanhamento farmacoterapêutico para os pacientes portadores de hepatite C crônica. Os dados preliminares da análise prospectiva dos pacientes acompanhados no período de março a dezembro de 2008 permitem as seguintes conclusões:
- O modelo de acompanhamento farmacoterapêutico proposto possibilitou um maior envolvimento da equipe e o compromisso com o registro das informações. Em relação aos dados de resposta viral precoce foi possível a obtenção de dados para 100% dos pacientes participantes do estudo.
- Os dados mostram que o uso da associação entre interferon peguilado alfa e ribavirina é mal tolerado. Porém algumas estratégias podem melhorar a adesão, a segurança e a efetividade deste tratamento, dentre as quais podemos destacar:
 - o uso precoce de fatores como filgrastima e eritropoetina para evitar suspensões ou redução de doses.
 - cuidadosa monitorização do tratamento por clínicos com experiência;
 - compensação de comorbidades existentes antes do início do tratamento;
 - reduzir co-fatores (álcool, cocaína, maconha e obesidade) antes do tratamento;
 - abordagem multidisciplinar no acompanhamento;
 - proporcionar acesso aos pacientes de especialidades que durante o tratamento sejam necessárias, isto é, aquelas esclarecidas como psicólogos, nutricionistas, médicos hematologistas, dermatologistas e psiquiatras.

- ações de conscientização social, focadas em reduzir os preconceitos aos portadores de VHC.
- criação de outros centros de aplicação que garantam desde a qualidade dos medicamentos até o monitoramento constante do tratamento.
- aumentar as ações voltadas a testagem e diagnóstico precoce de portadores de VHC.

O acompanhamento farmacoterapêutico foi considerado um momento de exercício profissional voltado às reflexões da ação dos profissionais de saúde, por menores que sejam, o quanto esta pode contribuir para um grupo de pacientes com limitações físicas, psíquicas e sociais. O profissional farmacêutico se comunica muito pouco com outros profissionais “fora das farmácias”, a experiência vivida proporcionou uma prática disciplinada e respeitada que mostrou uma função clara do farmacêutico no apoio aos médicos, enfermagem, pacientes e acompanhantes, assim como esclareceu a equipe de assistência as dificuldades em entender o que faz a Farmácia. Os tratamentos acompanhados podem ser uma prática inovadora na solução dos problemas práticos diários, e extensivos a outras doenças crônicas principalmente àquelas inclusas no Componente de Dispensação Excepcional do Ministério da Saúde que atende um número de pacientes limitados, por longo tempo e com custos elevados.